

ANALES DE Microbiota & Probióticos & Prebióticos

SUMARIO

Artículo de Revisión

**XII Workshop Sociedad Española de
Microbiota, Probióticos y Prebióticos &
I Congreso Sociedad Iberoamericana de
Microbiota, Probióticos y Prebióticos**

Madrid, 15-18 septiembre 2021

**Documento de consenso sobre la
microbiota y el uso de probióticos/
prebióticos en patologías neurológicas y
psiquiátricas SEMiPyP, SEN, SEPB:
Decálogo**



cantabria labs

INMUNOFERON

Biotics Cápsulas

Complemento alimenticio que combina

L. RHAMNOSUS GG 1X10¹⁰ UFC

AM3[®] TECHNOLOGY

Con **Zinc** que contribuye al normal funcionamiento del sistema inmune.

L. RHAMNOSUS GG 1X10¹⁰ UFC

Recomendado en las Guías Mundiales de la WGO para el abordaje de la disbiosis intestinal¹

Cada cápsula contiene:
15 mg de AM3[®] Technology, Lactobacillus rhamnosus GG en 1 x 10¹⁰ UFC y 3 mg de Zinc



Adultos: 2 cápsulas al día*
Niños: 1 cápsula al día*

*Espaciar dos horas de la toma de antibiótico

1. Guarner F, et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Probióticos y prebióticos 2017. Uso exclusivo para profesionales sanitarios.

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPyP)
Órgano de expresión de Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SIAMPyP)

COMITÉ EDITORIAL

Anales de Microbiota, Probióticos & Prebióticos

Director

Francisco Guarner

Director para Iberoamérica

Aldo Maruy

Subdirectores

Ascensión Marcos

Juan Miguel Rodríguez

Ana Teresa Abreu

Secretarios de Redacción

Guillermo Álvarez Calatayud

Teresa Requena

Christian Boggio-Marzet

Editores Territoriales

Luis Peña (España)

Jorge Amil (Portugal)

Rodrigo Vázquez (Norte y Centro América)

Fernando Medina (Sudamérica)

Coordinadores Secciones

Investigación básica: Evaristo Suárez

Investigación clínica: Rosaura Leis

Docencia: Mónica de la Fuente

Inmunonutrición: José Manuel Martín Villa

Microbiología: Abelardo Margolles

Veterinaria: Gaspar Pérez Martínez

Redes Sociales: Miguel Gueimonde

CONSEJO EDITORIAL

Junta Directiva de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPyP)

Presidente: Guillermo Álvarez Calatayud

Presidente saliente: Francisco Guarner Aguilar

Vicepresidente: Gaspar Pérez Martínez

Secretario: Abelardo Margolles Barros

Tesorero: Alfonso Clemente Gimeno

Vocal de relaciones internacionales: Fernando Azpiroz Vidaur

Vocal de relaciones institucionales: Ascensión Marcos Sánchez

Vocal de Investigación Básica: Evaristo Suárez Fernández

Vocal de Investigación Clínica: Rosaura Leis Trabazo

Vocal de Docencia: Mónica de la Fuente del Rey

Vocales

Carmen Collado Amores

Juan Miguel Rodríguez

David A. Beltrán Vaquero

Teresa Requena Rolanía

Silvia Gómez Senent

José Manuel Martín Villa

Webmáster y Vocal de redes sociales

Miguel Gueimonde Fernández

Junta Directiva de la Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SIAMPyP)

Presidente: Francisco Guarner Aguilar (*Barcelona, España*)

Vicepresidente: Aldo Maruy Saito (*Lima, Perú*)

Secretario: Guillermo Álvarez Calatayud (*Madrid, España*)

Vicesecretario: Christian Boggio-Marzet (*Buenos Aires, Argentina*)

Tesorero: Luis Peña Quintana (*Gran Canaria, España*)

Vicetesorero: Ana Teresa Abreu y Abreu (*Cd. de México, México*)

Vocales del Comité Asesor

Henry Cohen Engelman (*Montevideo, Uruguay*)

Luis Bustos Fernández (*Buenos Aires, Argentina*)

Juan Rivera Medina (*Lima, Perú*)

Armando Madrazo de la Garza (*Cd. de México, México*)

Sylvia Cruchet Muñoz (*Santiago, Chile*)

Pedro Gutiérrez Castrellón (*Cd. de México, México*)

Miguel Ángel Valdovinos Díaz (*Cd. de México, México*)

Vocales Regionales

México y Centro América

Rodrigo Vázquez Frías (*Cd. de México, México*)

León de Mezerville Cantillo (*San José, Costa Rica*)

Sud América 1

Fernando Medina Monroy (*Bucaramanga, Colombia*)

Dimas Rosas Salazar (*Santa Marta, Colombia*)

Sud América 2

Vera Lucía Sdepanian (*Sao Paulo, Brasil*)

Rosa María Cruells Álvarez (*Montevideo, Uruguay*)

Iberia

Evaristo Suárez Fernández (*Oviedo, España*)

Jorge Amil Díaz (*Oporto, Portugal*)

**XII Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos &
I Congreso Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos**

Madrid, 15-18 septiembre 2021

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente	Guillermo Álvarez Calatayud
Vocales	Luis Peña Quintana Ascensión Marcos Sánchez Juan Miguel Rodríguez David Ángel Beltrán Vaquero Teresa Requena Rolanía Silvia Gómez Senent José Manuel Martín Villa Mónica de la Fuente del Rey Evaristo Suárez Fernández Rosaura Leis Trabazo Abelardo Margollés Barros Gaspar Pérez Martínez Fernando Azpiroz Vidaur Enriqueta Román Riechmann

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente	Francisco Guarner Aguilar
Vocales	Alfonso Clemente Gimeno María del Carmen Collado Amores Miguel Gueimonde Fernández Aldo Maruy Saito Christian Boggio-Marzet Ana Teresa Abreu y Abreu Rodrigo Vázquez Frías Fernando Medina Monroy Dimas Rosa Salazar Luis Bustos Fernández Sylvia Cruchet Muñoz Pedro Gutiérrez Castrellón León de Mezerville Cantillo Vera Lucía Sdepanian María Rosa Cruells Álvarez Jorge Amil Díaz Henry Cohen Engelman Juan Rivera Medina Armando Madrazo de la Garza Miguel Ángel Valdovinos Díaz

MIEMBROS DEL CONSEJO ASESOR INDUSTRIAL



SUMARIO

EDITORIAL

- 125** La microbiota, los probióticos y la posverdad
G. Álvarez Calatayud, J.M. Rodríguez Gómez, F. Guarner Aguilar

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 128** Eficacia y seguridad de *Streptococcus salivarius* K12
A. Merino Hernández, J. Hernández Calvin, E. Rodríguez Pascual, S. Bellón Alonso, G. Álvarez Calatayud

**XII Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos &
I Congreso Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos**
Madrid, 15-18 septiembre 2021

137 PROGRAMA CIENTÍFICO

CONFERENCIA DE INAUGURACIÓN

- 141** Suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* HA-114 durante una intervención nutricional para adelgazar en personas con sobrepeso/obesidad
B. S.-Y. Choi, L. Brunelle, G. Pilon, B. Gonzalez Cautela, T.A. Tompkins, V. Drapeau, A. Murette, A. Tremblay

TALLER: CASOS CLÍNICOS SOBRE EMPLEO DE PROBIÓTICOS EN PEDIATRÍA

- 146** Eficacia y seguridad en el uso de probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros
A. Merino-Hernández, G. Solís-García, A. Muñoz-Cutillas, N. González-Pacheco
- 150** Empleo de probióticos en la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos
A. Corpa Alcalde, L. Díaz Pozo, J. Pérez Moreno, M. Tolín Hernani
- 155** Empleo de probióticos y enfermedades infecciosas
E. Rodríguez Pascual, C. Miranda Cid, L. Sánchez Barriopedro, G. Álvarez Calatayud

SESIÓN USOS CLÍNICOS

- 159** Microbiota y esclerosis múltiple
C. Guaza
- 163** Los probióticos mejoran la funcionalidad del timo en malnutrición y en adultos mayores
C. Maldonado, F. Balcells, S.I. Cazorla, I. Novotny, M.J. Martínez Monteros, G. Perdigón

MESA REDONDA: MICROBIOTA, ANTIBIOTERAPIA Y FÁRMACOS

- 165** Microbiota y antibioterapia
A. Maruy Saito

SUMARIO

170 Interacciones de los fármacos con la microbiota intestinal

M.Á. Valdovinos Díaz

MESA REDONDA: MICROBIOTA, ALERGIAS E INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS

173 Papel de la microbiota en las alergias alimentarias

C. Boggio-Marzet, G. Álvarez Calatayud

177 Influencia de las dietas restrictivas sobre la microbiota

R. Leis

MESA REDONDA: POSTBIOTICS: DEFINITION AND CRITERIA FROM AN ISAPP CONSENSUS PANEL

181 Postbiotics: consensus definition and technological considerations

G. Vinderola

185 Evidence of postbiotic health benefits

H. Szajewska

MESA REDONDA: DIARREA AGUDA EN LA INFANCIA Y GPC

188 GPC y diarrea aguda infantil: Estado actual

F.A. Medina Monroy

191 Diarrea aguda en la infancia: uso de probióticos adyuvantes para su tratamiento

R. Vázquez Frias

MESA REDONDA: MICROBIOTA Y ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES

195 Microbiota y enfermedades cardiovasculares

D. García Fuertes

MESA REDONDA: TRASTORNOS DE LA INTERACCIÓN INTESTINO-CEREBRO Y SU RELACIÓN CON LA MICROBIOTA

199 Probióticos en los trastornos de la integración intestino-cerebro (TIIC). Más allá del síndrome de intestino irritable

L.M. Bustos Fernández

MESA REDONDA: MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y COVID

203 COVID-19 y probióticos: la experiencia en una residencia geriátrica

M. Mozota Herbera, I. Castro Navarro, N. Gómez Torres, C. Alba Rubio, Y. Lailla, M. Somada, J.M. Rodríguez Gómez

209 Probiotics as modulators of immune response in viral infections

P. Gutiérrez Castellón, A.T. Abreu, T. Gandara Martí, C.D. Nieto Rufino, E. López Orduña, I. Jiménez Escobar, C. Jiménez Gutiérrez, G. López Velazquez, J. Espadaler Mazo

SUMARIO

MESA REDONDA: GRUPO DE INVESTIGACIÓN DEL CARIBE Y CENTRO AMÉRICA
PARA LA MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS (GICCAMPP)

- 212** Through the looking glass: a microbial ecologist's view of the cervicovaginal microbiota in health and disease
F. Godoy-Vitorino

MESA REDONDA: FARMACÉUTICOS

- 216** Los probióticos en la Farmacia Comunitaria
J.F. Jaraíz Arias
- 218** Probióticos, alimentación y COVID-19
R. Cuenca Velasco

MESA REDONDA: NUTRICIONISTAS

- 220** Actualizaciones en los trastornos del eje cerebro-microbiota-intestino
M. Medina Cruz
- 225** Los trastornos funcionales digestivos ¿cómo los abordamos desde la consulta de un dietista-nutricionista?
A. Salido Serrano

228 COMUNICACIONES ORALES

237 POSTERS

DOCUMENTO DE CONSENSO

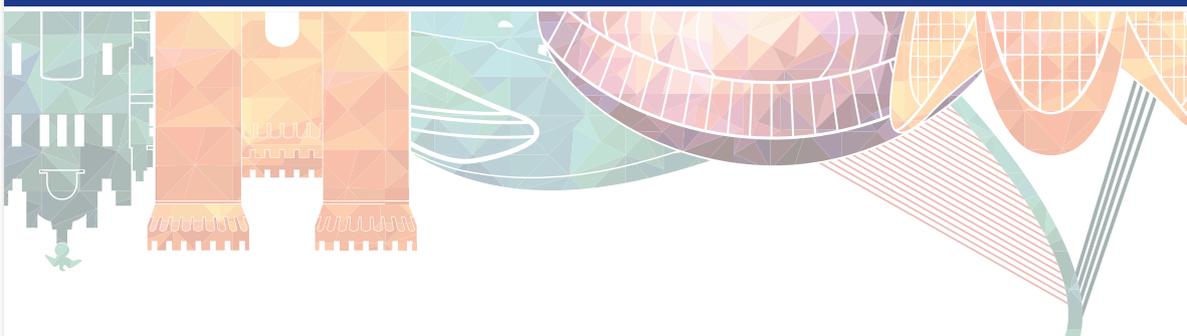
- 256** Documento de consenso sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas SEMiPyP, SEN, SEPB: Decálogo
M. De la Fuente del Rey (SEMiPyP), A. González-Pinto (SEPB), F.C. Pérez Miralles (SEN) (Coordinadores)

XVIII WORKSHOP

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS



7-9 DE JUNIO DE 2022



SEMIPYP
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

— s e m i p y p . e s —

La microbiota, los probióticos y la posverdad

Guillermo Álvarez Calatayud, Juan Miguel Rodríguez Gómez,
Francisco Guarnier Aguilar

Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP)

Correspondencia: G. Álvarez Calatayud (galvarezcalatayud@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):125-127

En un artículo de opinión publicado en *El País* en noviembre de 2018, con motivo de la polémica surgida por el nombramiento de un conocido presentador de televisión como comisario de una exposición organizada por la Biblioteca Nacional de España sobre la figura y obra de Leonardo Da Vinci, el profesor de Historia del Arte, Benito Navarrete, ponía en duda la “fortaleza científica” del proyecto expositivo y se lamentaba del trato recibido por el genio del renacimiento, al mezclar investigaciones de reputados expertos en la materia con testimonios y documentos de dudosa credibilidad y sin ningún aval científico. Lo más preocupante para el historiador y otros muchos colegas de la comunidad científica, era que la exposición estuviera avalada por instituciones culturales muy relevantes, que antepusieron el imán que suponía la popularidad del comisario al rigor que se presupone a una exposición de tal calibre. En definitiva, concluía el autor, la exposición mezclaba investigación científica con divulgación y espectáculo, y la ausencia de una separación clara entre estos distintos enfoques podía desorientar, e incluso transmitir información errónea, a un público que no tiene por qué saber dónde reside la autoridad científica⁽¹⁾.

Salvando las distancias, podríamos encontrar un paralelismo entre la citada exposición del artista renacentista y el trato que en muchas ocasiones reciben la microbiota y los probióticos fuera del ámbito científico. Estos temas aparecen cada vez más frecuentemente en los medios de comunicación y, sobre todo, en las páginas web y chats sobre salud o alimentación que tanto han proliferado en los últimos años. Sin embargo, las personas que redactan los contenidos no

poseen, necesariamente, los conocimientos requeridos (medicina, microbiología, inmunología, bioquímica, estadística, bioinformática, etc.) para una correcta interpretación de los resultados y así, se trasmite la sensación de que “*los probióticos un día lo curan todo como la obesidad, el Alzheimer o el cáncer y, al día siguiente, no valen para la patología en la que tienen mayor evidencia científica como la diarrea infantil*”⁽²⁾. En consecuencia, se genera una gran desinformación que afecta a la percepción que la población general tiene sobre estos productos y genera escepticismo entre los profesionales sanitarios. Por esta razón, la correcta difusión del conocimiento sobre estos microorganismos beneficiosos para la salud humana es de crucial importancia y debe ser una de las principales prioridades de los distintos actores de este campo⁽³⁾.

Aunque en los últimos años todos los medios de comunicación clásicos (prensa escrita, radio, televisión) se han hecho eco del tema de la microbiota y los probióticos, las redes sociales, incluyendo Internet, son las que tienen una mayor repercusión social en la actualidad. Como bien es sabido, Internet es una de las principales fuentes y canales de difusión de falsas creencias o mitos. La COVID-19 representa un ejemplo claro de confusión o desinformación, intencionada o no, en las redes sociales ya que, solo en los primeros meses, se sobrepasaron el millar de noticias falsas, multiplicándose las desinformaciones cuando estuvieron disponibles las vacunas⁽⁴⁾. La microbiota y los probióticos no son ajenos a esta realidad. Al no existir filtros que puedan certificar la fiabilidad de la información publicada, las informaciones inexactas o directamente falsas y las opiniones carentes de fundamento científico se extienden con rapidez. De este modo, en las

redes sociales se han propagado diferentes bulos sobre los efectos de los probióticos (por ejemplo, “*acaban con nuestra propia microbiota*” o “*los probióticos engordan*”)⁽⁵⁾.

La desinformación y la “intoxicación informativa” resultan especialmente llamativas cuando se aborda el posible empleo de los probióticos como terapia en muchas enfermedades crónicas de difícil manejo, a veces, auspiciadas por naturópatas o profesionales de las medicinas alternativas y que, en general, causan un gran perjuicio a la credibilidad basada en la evidencia científica que debería guiar su empleo. La modulación de la microbiota intestinal en los trastornos del espectro autista, la esclerosis múltiple o el Alzheimer, bien con el uso de probióticos o con la transferencia fecal, representan ejemplos paradigmáticos de las discordancias que, desafortunadamente, todavía existen entre el deseo y la evidencia firme.

Aunque los resultados realizados hasta la fecha parecen prometedores, la gran variabilidad clínica que presentan estos pacientes con espectros clínicos muy heterogéneos dada la etiología multifactorial de los mismos, hace que los estudios no sean comparables y se requieran más ensayos clínicos, preferentemente multicéntricos, que impliquen a un número mucho mayor de individuos y que estén correctamente diseñados (aleatorizados y controlados con placebo, control de sesgos) para validar su eficacia. Por ese motivo, es necesario mantener la cautela, ya que uno de los objetivos principales en estos pacientes es el de mejorar su calidad de vida y no debemos caer en el error de crear falsas esperanzas ni a ellos ni a sus familiares⁽⁶⁾.

El estudio de la microbiota ha llegado para quedarse. La adquisición y composición de nuestra microbiota influye decisivamente en nuestro de salud y en las enfermedades que adquirimos,⁷ de igual manera que lo hace nuestro genoma, nuestro sistema inmunitario, nuestro sistema neuroendocrino o nuestros hábitos, existiendo complejas interacciones entre estos y otros muchos factores. Este hecho dificulta nuestra comprensión sobre el impacto de la microbiota sobre la salud y sobre la forma de modularla para prevenir o tratar una enfermedad determinada. No obstante, los progresos resultan igualmente evidentes y es más que probable que, a corto y medio plazo, se empleen parámetros derivados de los estudios sobre el microbioma para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de ciertas enfermedades. Parafraseando a Bertrand Russell, “*sabemos muy poco y, sin embargo, es asombroso lo mucho que conocemos. Y más asombroso todavía que un conocimiento tan pequeño nos pueda dar tanto poder*”. Pero, aunque pueda faltar poco, ese momento todavía no ha llegado.

En este sentido, es conveniente comentar la enorme popularidad que han adquirido los servicios que ofrecen numerosos laboratorios y farmacias bajo epígrafes como “*Adquiere tu test de microbioma*” o “*Análisis de la disbiosis intestinal*”, con la finalidad de tratar múltiples enfermedades como trastornos del comportamiento, fatiga crónica, cefaleas,

insomnio, disfunción inmune, dolor de articulaciones, etc. Y no solo en el ámbito humano sino también para nuestras mascotas. El que se hayan relacionado más de trescientas enfermedades con situaciones de disbiosis⁸ no significa, ni mucho menos, que todas las dolencias puedan curarse con probióticos por lo que la secuenciación de la microbiota, de momento, solo deberíamos emplearla para fines de investigación y no como un instrumento diagnóstico o terapéutico⁽⁹⁾.

La respuesta del Dr. Martin J. Blaser, director del Programa de Microbioma Humano de la Universidad de Nueva York y gran experto en la materia, a la pregunta “¿existe alguna prueba que permita conocer la salud de mi microbiota intestinal?” no deja lugar a dudas: “*hay personas que estarán muy felices de tomar tu dinero y decirte que pueden interpretarlo. Obtendrán una enorme cantidad de datos que son básicamente ininterpretables*”⁽¹⁰⁾. El Dr. Rob Knight, director del Centro de Innovación del Microbioma de la Universidad de California y cofundador del *American Gut Project*, otra eminencia del microbioma, agrega: “*lo que se puede hacer con esa información en este momento es muy limitado. Se trata de un proyecto científico, no de una prueba de diagnóstico*”⁽¹¹⁾.

Por todo ello, nos reafirmamos en la importancia de la implementación de la evidencia científica con realización de ensayos clínicos de alta calidad al estudiar la implicación del microbioma en el binomio salud/enfermedad y el desarrollo de guías de práctica clínica sobre el empleo de probióticos, prebióticos y afines para su utilización por parte de los profesionales sanitarios⁽¹²⁾. Estamos convencidos de que el microbioma juega un papel muy importante en medicina humana y veterinaria y su adecuado conocimiento, siempre basado en el rigor científico, compete cada vez a más profesionales del mundo de la salud (médicos, veterinarios, farmacéuticos, odontólogos, nutricionistas, enfermeros, psicólogos, etc.). En este sentido, la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPyP), asociación científica de carácter multidisciplinar y cuyas ponencias del XII Workshop son expuestas en este número, lleva más de una década realizando una labor tanto docente, con desarrollo de cursos de formación a los profesionales como divulgativa con estrategias de información en redes sociales (la última iniciativa es el desarrollo de Microbiota TV) o la edición de libros para los consumidores⁽¹³⁻¹⁵⁾. Aunque hay que ser prudentes y reconocer que todavía nos queda un largo camino por recorrer, los nuevos avances en las investigaciones en el conocimiento sobre el microbioma seguramente nos permitirán mejorar la salud de la población.

Bibliografía

1. Navarrete B. (28 noviembre 2018). El conocimiento y la posverdad. Disponible en: https://elpais.com/cultura/2018/11/28/actualidad/1543430797_848164.html
2. Álvarez Calatayud G. (15 diciembre 2014). Las medicinas alternativas y los probióticos. Disponible en: <https://www.elprobiotico.com/medicinas-alternativas-probioticos/>

3. García N, Álvarez Calatayud G. Medios de comunicación. Redes sociales. Información a consumidores. En: SEMiPyP (editor). Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2021. ISBN: 978-84-18576-48-2 [En prensa].
4. La COVID-19 y sus bulos: 1149 mentiras, alertas falsas y desinformaciones sobre el coronavirus. (6 agosto 2021). Disponible en: <https://malditobulo.com/20210806/coronavirus-bulos-pandemia-prevenir-virus-covid-19/>
5. Raoult D. Probiotics and obesity: a link? *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 616.
6. Álvarez Calatayud G, Barredo E, Pérez I, Garza I. Autismo y otros trastornos del comportamiento. En: SEMiPyP (editor). Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2021. ISBN: 978-84-18576-48-2 [En prensa].
7. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, Sanz Y. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol.* 2021; 44: 519-35.
8. Rojo D, Méndez-García C, Raczkowska BA, Bargiela R, Moya A, Ferrer M, et al. Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function. *FEMS Microbiol Rev.* 2017; 41: 453-78.
9. Álvarez Calatayud G. (19 mayo 2021). Analizar la microbiota intestinal y su repercusión en la práctica clínica. ¿Tiene algún sentido en la actualidad? Disponible en: <https://www.elprobiotico.com/analizar-la-microbiota-intestinal-y-su-repercusion-en-la-practica-clinica-tiene-algun-sentido-en-la-actualidad/>
10. Rabin RC. Can I test the health of my gut microbiota? *New York Times*, 11 de julio de 2017, p. 4. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2017/07/07/well/live/can-i-test-the-health-of-my-gut-microbiota.html>
11. Campbell K. (11 Mayo 2016). Ideas worth spreading about microbes: review of "Follow Your Gut" by Rob Knight. *Gut Microbiota for Health.* Disponible en: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/ideas-worth-spreading-microbes-review-follow-gut-rob-knight/?search=rob%20knight>
12. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J, et al; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics 2017. Disponible en: www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html.
13. Peláez C, Requena T. ¿Qué sabemos de la microbiota intestinal? Madrid: Catarata; 2017.
14. Suárez E, Álvarez Calatayud G. El microbioma humano. El otro genoma del ser humano. Madrid: RBA; 2017
15. Gómez Senent S. Universo microbiota. Madrid: Plataforma; 2021.

Eficacia y seguridad de *Streptococcus salivarius* K12

Amaia Merino Hernández¹, Javier Hernández Calvín², Eduardo Rodríguez Pascual¹, Sara Bellón Alonso¹, Guillermo Álvarez Calatayud¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). ²Jefe asociado ORL Hospital Universitario Quirónsalud Madrid (Pozuelo de Alarcón, Madrid) y Quirónsalud San José (Madrid).

Correspondencia: G. Álvarez Calatayud (galvarezcalatayud@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):128-136

Resumen

Los probióticos son microorganismos vivos cuyo empleo puede contribuir al fortalecimiento del sistema inmunitario y prevenir la incidencia de infecciones como las otorrinolaringológicas (faringitis, amigdalitis y otitis media), reduciendo el uso de antibióticos e intervenciones quirúrgicas. *Streptococcus salivarius* es un miembro de la microbiota habitual de la cavidad bucal. La cepa K12 ha demostrado mejorar el control de la halitosis y reducir los episodios de faringitis, amigdalitis y otitis media, así como estimular las defensas del organismo para hacer frente a infecciones víricas. Todos estos beneficios han sido avalados por estudios preclínicos y clínicos que, además de demostrar su eficacia, también han asegurado su seguridad, tal como ha quedado reflejado en su estatus GRAS de la FDA. Este artículo hace una revisión de la evidencia más importante sobre su mecanismo de acción y los estudios que avalan su eficacia y seguridad en el tratamiento de la faringitis, amigdalitis, otitis y otras patologías.

Palabras clave: Amigdalitis; colonización; Faringitis; Probiótico; Otitis media; *Streptococcus pyogenes*.

Abstract

Probiotics are live microorganisms whose use can contribute to strengthening the immune system and prevent the incidence of infections such as otorhinolaryngological (pharyngitis, tonsillitis and otitis media), reducing the use of antibiotics and surgical interventions. *Streptococcus sali-*

varius is a member of the common microbiota of the oral cavity. The K12 strain has been shown to improve halitosis control and reduce episodes of pharyngitis, tonsillitis and otitis media, as well as stimulate the body's defenses to fight viral infections. All these benefits have been endorsed by preclinical and clinical studies that, in addition to demonstrating its efficacy, have also ensured its safety, as reflected in its GRAS status from the FDA. This article reviews the most important evidence on its mechanism of action and the studies that support its efficacy and safety in the treatment of pharyngitis, tonsillitis, otitis and other pathologies.

Key words: Tonsillitis; Colonization; Pharyngitis; Probiotic; Otitis media; *Streptococcus pyogenes*.

Introducción

La faringitis/amigdalitis aguda es una de las infecciones del tracto respiratorio superior que con más frecuencia requiere tratamiento ambulatorio y el uso de antibióticos⁽¹⁾. Se trata de infecciones que afectan fundamentalmente a niños de en torno a 10 años y están causadas principalmente por virus. Sin embargo, los casos más graves son de origen bacteriano, siendo *Streptococcus pyogenes* β hemolítico del grupo A el más frecuente^(2,3). Esta cepa está presente en el 20-30% de las faringitis agudas en niños y en el 5-15% de las de adultos^(1,4). Cuando estas infecciones no se tratan pueden producirse complicaciones como la fiebre reumática, los abs-

cesos profundos y el shock tóxico. La otitis media también es una enfermedad bacteriana que afecta con mucha frecuencia a los niños. Los episodios persistentes pueden dar lugar a la necesidad de una intervención quirúrgica o a graves secuelas a largo plazo, como la pérdida de audición⁽⁵⁾.

La primera opción terapéutica, tanto para la faringitis/amigdalitis como para la otitis bacteriana, son los antibióticos, especialmente penicilinas, ampicilina y amoxicilina, bien solos o en combinación con ácido clavulánico. Junto a ellos también se suelen emplear antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para reducir los síntomas como la fiebre y la odinofagia⁽⁶⁾. Sin embargo, algunos casos de faringitis/amigdalitis pueden evolucionar a una forma crónica y pueden aparecer cepas bacterianas resistentes a los antibióticos, situaciones en las que el tratamiento farmacológico deja de ser efectivo y es necesario recurrir a la amigdalectomía^(7,8).

Los probióticos son microorganismos presentes en el organismo con capacidad de inhibir el crecimiento de otras bacterias previniendo algunas patologías. Su uso ha permitido reducir la necesidad de antibióticos e incluso de intervenciones quirúrgicas. Aunque la mayoría de los probióticos utilizados en humanos se han obtenido del tracto intestinal y se han empleado para tratar afecciones intestinales⁽⁹⁾, en los últimos años se ha reconocido el potencial que pueden tener cepas de bacterias obtenidas de otras localizaciones del cuerpo, como la boca^(10,11). De hecho, el uso de probióticos en la boca ha sido estudiado para hacer frente a trastornos de origen bacteriano, como las enfermedades periodontales, faringitis/amigdalitis e incluso caries dental⁽¹²⁻¹⁴⁾. La evidencia en el uso de probióticos para tratar la otitis también ha sido descrita^(15,16).

Algunas de las bacterias que han mostrado interferir el crecimiento de patógenos del tracto respiratorio son estreptococos α -hemolíticos, como *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis* y *Streptococcus oralis*⁽¹⁵⁾. Sin embargo, estas especies también están implicadas en el desarrollo de algunos trastornos como la endocarditis⁽¹⁷⁾. *Streptococcus salivarius* es un miembro prominente de la microbiota habitual de la cavidad bucal, del tracto respiratorio superior e incluso de la leche materna, que tiene un bajo potencial patogénico y ha sido considerado como un posible candidato para tratar la faringitis/amigdalitis recurrente, la otitis media e incluso la halitosis⁽¹⁸⁻²¹⁾.

La cepa K12 de *Streptococcus salivarius* se aisló a partir de la garganta de un niño neozelandés cuyo historial médico revelaba una elevada resistencia a infecciones faringoamigdales causadas por *Streptococcus pyogenes*⁽²²⁾. Hay estudios que muestran que el *Streptococcus salivarius* presenta un efecto protector en la prevención de la infección por *Streptococcus pyogenes*, conocido por ser el responsable de la mayoría de faringitis y amigdalitis de etiología bacteriana y de una parte importante de las otitis medias agudas^(23,24). Aunque inicialmente esta cepa fue seleccionada por su actividad inhibitoria

Tabla 1. Características de *Streptococcus salivarius* K12.

Áreas de actuación	
<ul style="list-style-type: none"> • Salud bucal • Halitosis • Otitis media • Dolor de garganta por estreptococos • Lesiones de la cavidad oral • Efecto antiinflamatorio 	
Agentes antibacterianos	
<ul style="list-style-type: none"> • Salivaricina A2 • Salivaricina B 	
Eficacia	
Clínica	
<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos de colonización en humanos • Ensayos clínicos a pequeña escala • Ensayos clínicos sobre otitis media y amigdalitis recurrente • Ensayos clínicos sobre halitosis • Detección de bacteriocinas en la cavidad oral humana • Detección de niveles elevados de IFN-γ en la saliva 	
Preclínica (<i>in vitro</i>)	
<ul style="list-style-type: none"> • Buena adherencia a FaDu y HEp-2 en las células epiteliales • Efecto antiinflamatorio frente a numerosos microorganismos • Inhibición de muchas bacterias patógenas, como <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i> • Estudios de exclusión de <i>Candida albicans</i> • Estudios de exclusión de <i>Streptococcus pyogenes</i> 	
Seguridad	
<ul style="list-style-type: none"> • GRAS • Se han realizado ensayos con dosis elevadas en humanos • No presenta genes de virulencia estreptocócica • Es sensible a antibióticos • Tiene una tasa baja de mutación • Se han hecho estudios de toxicidad aguda y subaguda en ratas • Se ha secuenciado su genoma 	
GRAS: General Regarding as Safe; IFN: interferón.	

de *Streptococcus pyogenes*, estudios posteriores demostraron que era capaz de ofrecer más beneficios, como la mejoría del control de la halitosis, la estimulación de las defensas inmunológicas frente a infecciones virales y la reducción de episodios de otitis media⁽²⁵⁾. En 2001, K12 fue la primera cepa de *Streptococcus salivarius* (SsK12) en comercializarse como suplemento nutricional, y se realizaron varios estudios que demostraron la seguridad y la eficacia de su uso. En la tabla 1 se muestran las principales características de este pro-

Tabla 2. Estudios preclínicos sobre el uso de *Streptococcus salivarius* K12.

Estudio	Hallazgos
Hyink 2007 ⁽²⁹⁾	Este estudio describe que SsK12 es una cepa <i>Streptococcus salivarius</i> que produce dos bacteriocinas distintas, lo que confirma la singularidad de SsK12 como la cepa con más capacidad inhibitoria.
Ishijima 2012 ⁽³⁶⁾	Este estudio fue el primero en mostrar el efecto de SsK12 contra <i>Candida albicans</i> , microorganismo causante de la candidiasis oral. <i>In vitro</i> , SsK12 fue capaz de inhibir la adherencia de <i>Candida albicans</i> a una placa de Petri de plástico. Se determinó que, aunque SsK12 no es directamente fungicida, podía proteger a los ratones de una candidiasis grave.
Fiedler 2013 ⁽³²⁾	Este artículo describe cómo las células del huésped quedan protegidas de la adherencia de <i>Streptococcus pyogenes</i> y, por tanto, de su colonización, si hay presente un biofilm de SsK12. Cuando las células epiteliales se cubren con SsK12, estas quedan protegidas de la adherencia, internalización y efecto citotóxico de <i>Streptococcus pyogenes</i> .
Manning 2016 ⁽³³⁾	Este estudio señala que, aunque las bacteriocinas producidas por SsK12 son esenciales para inhibir el crecimiento de los neumococos, no son necesarias para inhibir su adherencia. Los resultados del estudio sugieren que SsK12 emplea varios mecanismos, incluido el bloqueo de los sitios de unión de los neumococos, para reducir la adherencia de estos patógenos a las células epiteliales de la faringe.

ducto, en la tabla 2 los estudios preclínicos más importantes que describen dichas características y en la tabla 3 los estudios clínicos que valoraron su eficacia.

Este artículo hace una revisión de las principales características de SsK12, cuál es su mecanismo de acción y qué estudios avalan su eficacia y seguridad en el tratamiento de la faringitis, amigdalitis, otitis y otras patologías.

Características y mecanismo de acción de *Streptococcus salivarius* K12

SsK12 se comercializa y distribuye como un suplemento nutricional cuyo único ingrediente activo son, al menos, mil millones de unidades formadoras de colonias (UFC) de esta cepa por pastilla o sobre. El producto se suministra en forma de pastillas para chupar o sobres para diluir, con un programa de dosificación recomendado de una pastilla o sobre diario durante 90 días. El hecho de que solo haya que tomarlo una vez al día, sumado a las propiedades organolépticas del producto (sabor y aroma), facilita el cumplimiento terapéutico. La cepa SsK12 coloniza de forma efectiva las mucosas respiratorias superiores, la cavidad oral y los tejidos nasofaríngeos y adenoides. Se puede detectar en estos lugares desde los 3 días del inicio de la administración hasta 32 días después de ser administrado⁽²⁶⁻²⁸⁾.

El análisis del genoma de SsK12 ha sugerido el mecanismo antiestreptocócico. Este microorganismo posee un plásmido de 190 kb que codifica dos bacteriocinas que pertenecen al grupo de los lantánidos: salivaricina A2 y salivaricina B^(19,29,30). Estas salivaricinas son las responsables de inhibir el crecimiento de *Streptococcus pyogenes* y otras cepas involucradas en procesos infecciosos como la faringitis, amigdalitis, otitis media y la periodontitis con halitosis^(22,29). Las salivaricinas son sustancias antimicrobianas naturales que inhiben

el crecimiento de bacterias patógenas con un mecanismo de actuación muy similar a algunos antibióticos, pero sin generar resistencia. Además, gracias a que actúan de forma local, no afectan a otras áreas del cuerpo ni generan toxicidad.

Sin embargo, la secreción de salivaricinas no es el único mecanismo que posee SsK12 para ejercer sus efectos clínicos. Estudios *in vitro* han mostrado que SsK12 puede estimular la expresión de genes epiteliales implicados en la homeostasis y la reparación celular, mejorando esta barrera natural frente a patógenos⁽³¹⁾. Además, al ser bien tolerado por el huésped, puede mantenerse sobre el epitelio, proporcionando protección frente a la inflamación y la apoptosis inducida por patógenos^(28,31). SsK12 también parece poseer propiedades preventivas contra las infecciones orofaríngeas de origen viral y la gingivitis, dificultando la adherencia de los microorganismos patógenos al epitelio, bien sea formando una biopelícula protectora sobre este o bloqueando los sitios de unión de los microorganismos patógenos^(32,33). Wescombe PA y cols. describieron que la administración de SsK12 en adultos podría aumentar los niveles de interferón (IFN)- γ en la saliva sin modificar los niveles de la interleucina (IL)-1 β ni del factor de necrosis tumoral (TNF)- α , y reducir la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8), lo que podría promover la respuesta inmune antiinflamatoria en detrimento de la proinflamatoria⁽²⁵⁾.

La acción global resultante de la administración oral de SsK12 es probablemente el resultado de un mecanismo integrado en el que una acción dirigida contra otros estreptococos (*Streptococcus pyogenes* en particular) se asocia a una posible capacidad antiinflamatoria de promoción de la homeostasis huésped-microbio^(22,29).

Además de actuar sobre diferentes cepas de *Streptococcus pyogenes*, SsK12 también parece inhibir el crecimiento de

Tabla 3. Estudios clínicos en humanos sobre el uso de *Streptococcus salivarius* K12.

Estudio	Pacientes	Hallazgos
Power 2008 ⁽²⁶⁾	19 niños propensos a otitis media que habían recibido amoxicilina 3 días antes de la administración de SsK12	<ul style="list-style-type: none"> SsK12 solo consiguió colonizar al 33% de los sujetos, probablemente debido al tratamiento previo con antibióticos
Burton 2010 ⁽²⁸⁾	100 sujetos con una edad media de 19 años tomaron cada día una pastilla de SsK12 ($1,5 \times 10^9$ a 7×10^4 UFC) durante 14 días	<ul style="list-style-type: none"> Los niveles de colonización se incrementan con la dosis de SsK12 administrada Los niveles de colonización observados no excedieron los observados de forma natural No se notificó ningún acontecimiento adverso
Burton 2011 ⁽⁴⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 26 sujetos (20-60 años) recibieron 1×10^{10} UFC de SsK12 durante 28 días seguido de 28 días de lavado 29 recibieron placebo 	<ul style="list-style-type: none"> No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre SsK12 y placebo en parámetros analíticos, perfil de seguridad y tolerabilidad
Di Pierro 2012 ⁽³⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> 45 niños con antecedentes de patología estreptocócica oral recurrente recibieron pastillas de disolución lenta de SsK12 durante 90 días 20 niños recibieron placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Uso profiláctico de SsK12 Los niños que recibieron SsK12 mostraron una reducción de episodios de infección faríngea estreptocócica (90%) y/u otitis media (40%) en comparación con los datos del año anterior El tratamiento con SsK12 redujo la incidencia de infecciones faríngeas y de oído un 65% en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento No se notificaron acontecimientos adversos, no hubo abandonos y el producto fue bien tolerado
Di Pierro 2013 ⁽³⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> 20 adultos con antecedentes de faringitis estreptocócica recurrente recibieron pastillas de SsK12 durante 90 días 20 adultos recibieron placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Uso profiláctico de SsK12 Todos los sujetos que recibieron SsK12 mostraron una reducción del 80% de episodios de faringitis estreptocócica El tratamiento con SsK12 redujo la incidencia de infecciones faríngeas un 65% en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento No se notificaron acontecimientos adversos, no hubo abandonos y el producto fue bien tolerado
Di Pierro 2014 ⁽⁴⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> 31 niños con antecedentes de patología estreptocócica oral recurrente recibieron pastillas de disolución lenta de SsK12 durante 90 días 30 niños recibieron placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Uso profiláctico de SsK12 Todos los sujetos que recibieron SsK12 mostraron una reducción significativa de episodios de infecciones faríngeas estreptocócicas (> 90%) en comparación con los datos del año anterior, así como una disminución del 80% de infecciones virales orales Los sujetos que tomaron SsK12 requirieron menos días de tratamiento con antibióticos en comparación con el placebo (30 vs. 900 días), menos días de tratamiento antipirético (16 vs. 228) y perdieron menos días de colegio o trabajo (16 vs. 228) No se notificaron acontecimientos adversos y el producto fue bien tolerado Solo un paciente dejó el tratamiento por mala palatabilidad
Di Pierro 2015 ⁽⁴⁶⁾	<ul style="list-style-type: none"> 22 niños con otitis media secretora recibieron pastillas de SsK12 durante 90 días 	<ul style="list-style-type: none"> Se redujeron los episodios de otitis aguda un 40% en comparación con los datos del año anterior La audiometría mejoró un 50-60% La otoscopia bilateral mejoró un 40% Las obstrucciones del tubo de Eustaquio se redujeron un 30% Las amígdalas palatinas se redujeron un 40% El tratamiento fue bien o muy bien tolerado con muy buen cumplimiento

.../...

Tabla 3 (Cont.). Estudios clínicos en humanos sobre el uso de *Streptococcus salivarius* K12.

Estudio	Pacientes	Hallazgos
Di Pierro 2016 ⁽³⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • 111 niños de primer año de guardería recibieron tratamiento de SsK12 durante 6 meses • 111 niños recibieron placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Durante los 6 meses de tratamiento con SsK12 <i>vs.</i> placebo, la incidencia de faringoamigdalitis estreptocócica fue de 16,2% <i>vs.</i> 48,6%, escarlatina 9,0% <i>vs.</i> 6,3% y otitis media aguda 44,1% <i>vs.</i> 80,2%, respectivamente • Durante los 3 meses posteriores al tratamiento, las tasas de infección SsK12 <i>vs.</i> placebo fueron 17,2% <i>vs.</i> 27,6%, 0% <i>vs.</i> 6,9% y 13,8% <i>vs.</i> 41,3%, respectivamente • No se notificaron acontecimientos adversos ni durante el tratamiento ni tras el seguimiento, y todos los sujetos completaron el tratamiento
Di Pierro 2016 ⁽⁴⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> • 48 niños con antecedentes de patología estreptocócica oral recurrente recibieron pastillas de disolución lenta de SsK12 durante 90 días • 76 niños recibieron placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Los niños que recibieron SsK12 experimentaron una reducción significativa del 90% de episodios de faringitis estreptocócica en comparación con los datos del año anterior • Los tratados con SsK12 tuvieron significativamente menos episodios de traqueítis, faringitis viral, rinitis, gripe, laringitis, otitis media aguda y enteritis que los tratados con placebo • Ningún niño abandonó el tratamiento
Gregori 2016 ⁽⁴¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis retrospectivo • 76 niños con infecciones faringoamigdalares recurrentes causadas por estreptococos β-hemolíticos del grupo A recibieron una pastilla diaria de SsK12 durante 90 días • 54 niños recibieron placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • En comparación con el grupo que recibió placebo o respecto al periodo anterior al tratamiento, los que recibieron SsK12 tuvieron un número significativamente inferior de infecciones faringoamigdalares, tanto durante los 90 días de tratamiento, como durante los 9 meses posteriores
Gun 2017 ⁽⁴²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • 20 sujetos (12-45 años) con faringitis o amigdalitis estreptocócica recurrente recibieron pastillas de disolución lenta de SsK12 durante 90 días • 14 sujetos recibieron placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso profiláctico de SsK12 • Los sujetos que recibieron SsK12 experimentaron una reducción de un 95% de infecciones faríngeas estreptocócicas durante el periodo de tratamiento y en comparación con el año anterior, y una reducción del 80% en los 3 meses posteriores al tratamiento • El producto fue tolerado muy bien y no se notificó ningún acontecimiento adverso
Di Pierro 2018 ⁽⁴⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis retrospectivo de la incidencia de faringoamigdalitis u otitis media aguda en 133 niños sin antecedentes de infección que recibieron SsK12 durante dos periodos de 90 días a lo largo de 1 año 	<ul style="list-style-type: none"> • El uso de SsK12 disminuyó la incidencia de faringoamigdalitis un 90% y la de otitis media aguda un 70% • El uso profiláctico de SsK12 redujo de forma significativa el uso de antibióticos y antiinflamatorios más del 80%, disminuyó la pérdida de días de colegio un 85% y la pérdida de días de trabajo un 75% • El cumplimiento y tolerabilidad del tratamiento fue excelente. Únicamente un niño de 6 años experimentó un único episodio de broncoespasmo
Marini 2019 ⁽⁴³⁾	<ul style="list-style-type: none"> • 50 niños (6,6 años) con faringoamigdalitis recurrente fueron tratados con SsK12 durante 90 días • 50 niños recibieron placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso profiláctico de SsK12 • La incidencia de episodios faringoamigdalares del grupo que recibió SsK12 fue del 3,38%, en comparación con un 6,66% del grupo control • El tratamiento con SsK12 redujo el consumo de antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos • Durante los 12 meses posteriores al tratamiento, se produjo una reducción significativa de pérdida de días de colegio respecto al grupo control • Solo un 28% de los que recibieron SsK12 fueron sometidos a una amigdalectomía, en comparación con todos los del grupo control

otros microorganismos como *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus anginosus*, *Micrococcus luteus*, *Eubacterium saburreum* y *Monomonas micros*^(13,14,25,34). La mayoría de estos microorganismos son patógenos potenciales en la cavidad bucal y el oído, causando halitosis y otitis media^(14,35). SsK12 ha demostrado ser beneficioso en el tratamiento de la halitosis, pues es capaz de eliminar los compuestos volátiles del azufre en 14 días^(13,14). También se ha visto que SsK12 puede actuar frente a *Candida albicans*, aunque en este caso no a través de la acción citotóxica de las dos salivarinas (A2 y B), sino más bien a un efecto mecánico antihifa⁽³⁶⁾.

Eficacia de *Streptococcus salivarius* K12

El conocimiento de los mecanismos de acción de SsK12 ha llevado al desarrollo de numerosos estudios clínicos para evaluar su eficacia, tanto en la población pediátrica como en adultos. En la tabla 3 se muestra un resumen de cada uno de ellos. Estos estudios han evaluado su efecto profiláctico, reduciendo el número de episodios de repetición en patologías recurrentes (faringoamigdalitis u otitis media), y como complemento al tratamiento, mejorando la sintomatología y reduciendo el tiempo de recuperación. Asimismo, en la mayoría de los estudios clínicos se ha podido comprobar que, además de ser efectivo tras los 90 días habituales de tratamiento, sus efectos beneficiosos se prolongaban en el tiempo, la mayoría de las veces hasta 6-9 meses después de finalizar el tratamiento. Esto se debe a que SsK12 puede colonizar las mucosas de las vías aéreas superiores del paciente, pasando a formar parte de su propia microbiota⁽³⁷⁻⁴³⁾.

Como síntesis de todos estos estudios clínicos, un metaanálisis evaluó a fondo los resultados, comparando de forma diferenciada los obtenidos para faringitis e infecciones bacterianas del oído⁽⁴⁴⁾. El estudio concluyó que las formulaciones basadas en el uso de la cepa SsK12 son una solución terapéutica para la prevención de faringitis y faringoamigdalitis, tanto de origen bacteriano como viral, así como para la prevención de otitis media aguda, tanto si ha habido recurrencia como si no. Los estudios evaluados en el metaanálisis mostraron que, tras la administración del probiótico, hubo una reducción significativa en el número de episodios de las enfermedades, así como una reducción del uso de antibióticos, antipiréticos y antiinflamatorios. Además, también se describió una reducción en el número de días perdidos de colegio o trabajo⁽⁴⁴⁾. A continuación se describen con detalle cada uno de estos estudios.

Eficacia en población pediátrica

Varios estudios han comparado la eficacia de la administración oral de SsK12 en niños con faringoamigdalitis recurrente, comparando el grupo de tratamiento con SsK12 con otro control que recibe un placebo. Es importante desta-

car que la principal limitación de todos ellos es su pequeño tamaño muestral.

Uno de los primeros estudios que evaluó la eficacia profiláctica de SsK12 en niños con antecedentes de patología estreptocócica oral recurrente describió que aquellos que recibieron el probiótico mostraron una reducción de episodios de infección faríngea estreptocócica del 90% y de otitis media del 40%, en comparación con el año anterior⁽³⁷⁾. Además, el tratamiento con SsK12 también redujo la incidencia de infecciones faríngeas y de oído un 65% en los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, lo que explica la acción de este probiótico a largo plazo. El producto fue bien tolerado, no se notificaron acontecimientos adversos y no hubo abandonos del tratamiento⁽³⁷⁾.

En el siguiente estudio, también en niños con antecedentes de patología estreptocócica oral recurrente, la administración profiláctica de SsK12 durante 90 días produjo una reducción muy significativa de episodios de infecciones faríngeas estreptocócicas (> 90%) en comparación con el año anterior. Además, en este estudio se describió una disminución del 80% de las infecciones virales⁽⁴⁵⁾. También se destaca que aquellos niños que tomaron SsK12 requirieron menos días de tratamiento con antibióticos en comparación con los que recibieron el placebo (30 *vs.* 900 días), menos días de tratamiento antipirético (16 *vs.* 228) y se perdieron menos días de colegio o trabajo (16 *vs.* 228). Como en el resto de los estudios, el producto fue bien tolerado y sin acontecimientos adversos. Únicamente un paciente de los 31 que recibieron SsK12 dejó de tomarlo por mala palatabilidad⁽⁴⁵⁾.

Uno de los principales estudios llevados a cabo para evaluar específicamente la eficacia de SsK12 en el tratamiento de la otitis media comprobó que la administración de este probiótico durante 90 días a niños con otitis media secretora reducía los episodios de otitis aguda un 40% en comparación con el año anterior⁽⁴⁶⁾. Asimismo, la audiometría mejoró un 50-60%, la otoscopia bilateral mejoró un 40%, las obstrucciones del tubo de Eustaquio se redujeron un 30% y las amígdalas palatinas se redujeron un 40%. Como en el resto de los estudios, el tratamiento fue bien tolerado y con buen cumplimiento⁽⁴⁶⁾.

En otro estudio se evaluó el efecto de SsK12 en la incidencia de faringoamigdalitis estreptocócica, escarlatina y otitis media en niños de 3 años de edad sin antecedentes de infección por estreptococos⁽³⁹⁾. La principal particularidad de este estudio es que SsK12 se administró durante 6 meses, a diferencia de los 3 meses habituales. Durante los 6 meses de tratamiento con SsK12 *versus* placebo, la incidencia de faringoamigdalitis estreptocócica fue de 16,2% *vs.* 48,6%, la de escarlatina 9,0% *vs.* 6,3%, y la de otitis media aguda 44,1% *vs.* 80,2%, respectivamente. Estas incidencias también se evaluaron 3 meses después de finalizar el tratamiento, alcanzando unos valores de 17,2% *vs.* 27,6%, 0% *vs.* 6,9% y 13,8% *vs.* 41,3%, respectivamente. No se notificaron acon-

tecimientos adversos ni durante el tratamiento ni durante el posterior seguimiento, y todos los niños completaron el tratamiento⁽³⁹⁾.

En otro estudio se describió la eficacia de SsK12 en el tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica en niños con antecedentes de recurrencia⁽⁴⁰⁾. Tras 90 días de tratamiento con el probiótico, los episodios de esta patología se redujeron un 90% en comparación con el año anterior. Además, en comparación con los que recibieron el placebo, los que tomaron SsK12 también tuvieron menos episodios de traqueítis, faringitis viral, rinitis, gripe, laringitis, otitis media aguda y enteritis. Ningún niño abandonó el tratamiento durante el estudio⁽⁴⁰⁾.

En un estudio retrospectivo observacional se evaluó si la administración de SsK12 durante 90 días conseguía reducir la aparición de infecciones faringoamigdalares en niños con antecedentes de episodios de recurrencia de estas infecciones⁽⁴¹⁾. Este estudio destaca el largo periodo de seguimiento posterior a la finalización del tratamiento. En comparación con el grupo que recibió placebo o respecto al periodo anterior al tratamiento, los que recibieron SsK12 tuvieron un número significativamente inferior de infecciones faringoamigdalares, tanto durante los 90 días de tratamiento como durante los 9 meses posteriores⁽⁴¹⁾. Este largo periodo de seguimiento describe la persistencia del efecto de SsK12 después de dejar de tomarlo.

En otro estudio retrospectivo se evaluó la incidencia de faringoamigdalitis y otitis media aguda en niños sin antecedentes de esta infección que recibieron SsK12 durante dos periodos de 90 días a lo largo de un año⁽⁴⁷⁾. Los resultados mostraron que el uso de SsK12 disminuyó la incidencia de faringoamigdalitis un 90% y la de otitis media aguda un 70%. Además, también redujo de forma significativa el uso de antibióticos y AINE más de un 80%, disminuyó la pérdida de días de colegio un 85% y la pérdida de días de trabajo de los padres un 75%. El cumplimiento y tolerabilidad del probiótico fue excelente. Únicamente un niño de 6 años, de los 133 evaluados, experimentó un episodio de broncoespasmo⁽⁴⁷⁾.

El más reciente de los estudios comprobó la eficacia profiláctica de este probiótico administrado durante tres meses en niños con faringoamigdalitis recurrente⁽⁴³⁾. Los resultados mostraron que la incidencia de episodios faringoamigdalares era del 3,38% en los que recibieron SsK12, en comparación con un 6,66% en los que no lo recibieron. Asimismo, el tratamiento con SsK12 redujo el uso de AINE y antibióticos y redujo de forma significativa el ausentismo escolar en comparación con el grupo control. Lo más destacable de este estudio es que se evitó tener que recurrir a una amigdalectomía en el 71% de los participantes que recibieron SsK12, lo que previene el riesgo de complicaciones derivadas de ella⁽⁴⁸⁾. Todos los niños del grupo control tuvieron que ser intervenidos⁽⁴³⁾.

Eficacia en población adulta

Aunque la mayoría de los estudios se han centrado en la población pediátrica, también se ha evaluado la eficacia de SsK12 en adultos. En uno de ellos se evaluó la eficacia preventiva de SsK12 en adultos con antecedentes de faringitis y/o amigdalitis estreptocócica recurrente administrándolo durante 90 días⁽³⁸⁾. El tratamiento profiláctico con SsK12 redujo un 80% los episodios de faringitis estreptocócica y redujo la incidencia de infecciones faríngeas un 65% en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento, lo que sugiere que el efecto beneficioso de SsK12 se prolonga en el tiempo a pesar de no seguir tomándolo. Además, no se notificaron acontecimientos adversos, no hubo abandonos y el producto fue bien tolerado⁽³⁸⁾.

En otro estudio posterior se evaluó la tasa de episodios de faringitis o amigdalitis estreptocócica en pacientes de 12 a 45 años con faringitis o amigdalitis recurrente que recibieron tratamiento profiláctico con SsK12 durante 90 días⁽⁴²⁾. Los sujetos que recibieron SsK12 experimentaron una reducción de un 95% de infecciones faríngeas estreptocócicas durante el periodo de tratamiento en comparación con el año anterior. Además, se observó una reducción del 80% de estas infecciones en los 3 meses posteriores al tratamiento, lo que señala que la terapia sigue siendo efectiva aun después de dejar de tomarlo. El producto fue tolerado muy bien y no se notificó ningún acontecimiento adverso⁽⁴²⁾.

Seguridad de *Streptococcus salivarius* K12

La mayoría de los estudios clínicos en los que se ha evaluado la eficacia y seguridad de SsK12 han demostrado que se tolera bien y no produce efectos secundarios relevantes. Las principales consideraciones de seguridad que se les aplican a los probióticos son si la bacteria muestra resistencia a antibióticos, si posee una actividad metabólica que puede afectar de forma negativa al huésped y si posee actividad inhibitoria frente a otros microorganismos comensales. Estas consideraciones han sido valoradas en numerosos estudios para evaluar la seguridad de SsK12.

El primer estudio que evaluó de forma específica la tolerabilidad y seguridad de SsK12 analizó su capacidad de causar enfermedades según su contenido de factores de virulencia, si posee determinantes de resistencia a los antibióticos, su estabilidad genética y bioquímica a lo largo del tiempo y bajo diversas condiciones de propagación, y si se produce la proliferación de organismos deletéreos cuando se administra en seres humanos⁽¹⁸⁾. Los resultados del estudio demostraron la ausencia de reacciones adversas en sujetos que ingerían activamente SsK12. Además, el análisis del perfil bioquímico, del antibiograma y de los genes de virulencia de esta bacteria indicó que tiene un potencial patógeno muy bajo, un buen perfil de sensibilidad a los antibióticos y que es improbable que provoque enfermedades en humanos sanos⁽¹⁸⁾. Como complemento al análisis de sensibilidad a antibióticos, en uno

de los primeros estudios llevados a cabo en niños propensos a otitis media que habían recibido amoxicilina tres días antes de iniciar el tratamiento con SsK12, esta bacteria solo llegó a colonizar al 33% de los sujetos, probablemente debido al tratamiento previo con el antibiótico⁽²⁶⁾.

Un segundo estudio describió los análisis toxicológicos y de genotoxicidad prevista de la cepa K12 y de los acontecimientos adversos observados que se produjeron de forma aguda o hasta un mes después de su administración en ratas de laboratorio. Además, a partir de la saliva de 780 niños, se estudió la aparición natural de cepas de *Streptococcus salivarius* productoras de bacteriocinas similares a la cepa K12⁽²⁸⁾. Los análisis realizados en las ratas no mostraron ninguna evidencia de genotoxicidad o efectos tóxicos agudos o subagudos asociados a la cepa K12. Respecto al análisis de la saliva de los niños, se observó que las cepas de *Streptococcus salivarius* presentes en ellas producían unos niveles de bacteriocinas semejantes a las de la cepa K12⁽²⁸⁾.

El siguiente estudio de seguridad se centró específicamente en la interacción de SsK12 con los seres humanos y, más concretamente, evaluó la capacidad de la cepa K12 de afectar a los parámetros de salud y a la aparición de acontecimientos adversos cuando se toma una dosis 10 veces superior a la recomendada convencionalmente⁽⁴⁹⁾. En el estudio se aleatorizaron 55 sujetos a recibir 1×10^{10} UFC (10 veces superior a la dosis convencional) de SsK12 durante 28 días, seguidos de otros 28 días de lavado, o placebo. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibió SsK12 y el que recibió el placebo en parámetros analíticos, perfil de seguridad y tolerabilidad⁽⁴⁹⁾.

Gracias al buen perfil de seguridad que mostraron todos estos estudios, junto a la inherente seguridad de la especie, SsK12 ha sido aceptado como *Generally Regarded as Safe* (GRAS), lo que significa que la Administración de Medicamentos y Alimentos estadounidense (FDA, *Food and Drug Administration*) ha declarado que su uso es sano y saludable para los seres humanos^(18,49). En Europa, la cepa K12 ha sido reclasificada de riesgo 2 a riesgo 1 por el Comité de Agentes Biológicos alemán (*Ausschuß für Biologische Arbeitsstoffe*)⁽⁵⁰⁾.

Conclusiones

El beneficio que proporciona SsK12 en el tratamiento de varios tipos de infecciones se sustenta en cuatro pilares fundamentales: su buena capacidad de colonización de la cavidad oral, su capacidad para prevenir y tratar ciertas infecciones orales (faringitis, amigdalitis, otitis media), la persistencia de sus efectos tras finalizar el tratamiento y su buen perfil de seguridad. La seguridad de la cepa ha sido avalada por la concesión del estatus de GRAS, que asegura que SsK12 no produce infecciones, es sensible a antibióticos, tiene una baja predisposición a mutaciones, no genera toxicidad aguda o subaguda y puede administrarse a dosis elevadas.

Además de los beneficios proporcionados frente a las diferentes patologías, SsK12 permite reducir el uso de antibióticos, lo que evitaría el riesgo de resistencias en bacterias patógenas, así como de reducir la necesidad de otros fármacos como los AINE e incluso las amigdalectomías. También permite reducir el número de visitas al médico, el absentismo escolar y laboral, y el gasto económico y tiempo que requerirían otras terapias complementarias.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a ERGON y a Fernando Sánchez Barbero PhD su ayuda en la preparación de este manuscrito.

Financiación

ERGON y Fernando Sánchez Barbero PhD proporcionaron ayuda en la redacción y proceso editorial, servicios contratados y financiados por Biotical Health.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés que pueda haber influenciado en este trabajo.

Referencias

1. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2009; 79: 383-90.
2. Murray RC, Chennupati SK. Chronic streptococcal and non-streptococcal pharyngitis. *Infect Disord Drug Targets*. 2012; 12: 281-5.
3. Bonsignori F, Chiappini E, De Martino M. The infections of the upper respiratory tract in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23: 16-9.
4. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: e86-102.
5. Roberts JE, Rosenfeld RM, Zeisel SA. Otitis media and speech and language: a meta-analysis of prospective studies. *Pediatrics*. 2004; 113: e238-48.
6. Stelter K. Tonsillitis and sore throat in childhood. *Laryngorhinootologie*. 2014; 93: S84-102.
7. Douglas CM, Lang K, Whitmer WM, Wilson JA, Mackenzie K. The effect of tonsillectomy on the morbidity from recurrent tonsillitis. *Clin Otolaryngol*. 2017; 42: 1206-10.
8. El Hennawi DE, Rifaat Ahmed M. Quality of life after tonsillectomy versus azithromycin. *Interv Med Appl Sci*. 2016; 8: 141-6.
9. Sathyabama S, Vijayabharathi R, Bruntha Devi P, Ranjith Kumar M, Priyadarisini VB. Screening for probiotic properties of strains isolated from feces of various human groups. *J Microbiol*. 2012; 50: 603-12.
10. Tagg JR, Dierksen KP. Bacterial replacement therapy: adapting 'germ warfare' to infection prevention. *Trends Biotechnol*. 2003; 21: 217-23.
11. Burton JP, Wescombe PA, Cadieux PA, Tagg JR. Beneficial microbes for the oral cavity: time to harness the oral streptococci? *Benef Microbes*. 2011; 2: 93-101.
12. Yao SG, Fine JB. Probiotics for bacterial disease treatment in the oral environment. *Compend Contin Educ Dent*. 2014; 35: 658-63; quiz 64.

13. Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. The rationale and potential for the reduction of oral malodour using *Streptococcus salivarius* probiotics. *Oral Dis.* 2005; 11 Suppl 1: 29-31.
14. Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ, Speiser G, Tagg JR. A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters. *J Appl Microbiol.* 2006; 100: 754-64.
15. Roos K, Hakansson EG, Holm S. Effect of recolonisation with “interfering” alpha streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2001; 322: 210-2.
16. Roos K, Holm SE, Grahn-Hakansson E, Lagergren L. Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis - a randomized placebo-controlled multicentre study. *Scand J Infect Dis.* 1996; 28: 459-62.
17. Douglas CW, Heath J, Hampton KK, Preston FE. Identity of viridans streptococci isolated from cases of infective endocarditis. *J Med Microbiol.* 1993; 39: 179-82.
18. Burton JP, Wescombe PA, Moore CJ, Chilcott CN, Tagg JR. Safety assessment of the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72: 3050-3.
19. Wescombe PA, Heng NC, Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. Streptococcal bacteriocins and the case for *Streptococcus salivarius* as model oral probiotics. *Future Microbiol.* 2009; 4: 819-35.
20. Dalidowicz C. Fortified breast milk safety. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105: 1572-3.
21. Heikkilä MP, Saris PE. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol.* 2003; 95: 471-8.
22. Tagg JR. Prevention of streptococcal pharyngitis by anti-*Streptococcus pyogenes* bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Streptococcus salivarius*. *Indian J Med Res.* 2004; 119: 13-6.
23. Jack RW, Tagg JR, Ray B. Bacteriocins of gram-positive bacteria. *Microbiol Rev.* 1995; 59: 171-200.
24. Sharma S, Verma KK. Skin and soft tissue infection. *Indian J Pediatr.* 2001; 68 Suppl 3: S46-50.
25. Wescombe PA, Hale JD, Heng NC, Tagg JR. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol.* 2012; 7: 1355-71.
26. Power DA, Burton JP, Chilcott CN, Dawes PJ, Tagg JR. Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27: 1261-3.
27. Horz HP, Meinelt A, Houben B, Conrads G. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol.* 2007; 22: 126-30.
28. Burton JP, Chilcott CN, Wescombe PA, Tagg JR. Extended safety data for the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2010; 2: 135-44.
29. Hyink O, Wescombe PA, Upton M, Ragland N, Burton JP, Tagg JR. Salivaricin A2 and the novel lantibiotic salivaricin B are encoded at adjacent loci on a 190-kilobase transmissible megaplasmid in the oral probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73: 1107-13.
30. Wescombe PA, Heng NC, Burton JP, Tagg JR. Something old and something new: An update on the amazing repertoire of bacteriocins produced by *Streptococcus salivarius*. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2010; 2: 37-45.
31. Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, Gardy JL, Chikatarla A, Gelatly S, et al. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect Immun.* 2008; 76: 4163-75.
32. Fiedler T, Riani C, Koczan D, Standar K, Kreikemeyer B, Podbielski A. Protective mechanisms of respiratory tract Streptococci against *Streptococcus pyogenes* biofilm formation and epithelial cell infection. *Appl Environ Microbiol.* 2013; 79: 1265-76.
33. Manning J, Dunne EM, Wescombe PA, Hale JD, Mulholland EK, Tagg JR, et al. Investigation of *Streptococcus salivarius*-mediated inhibition of pneumococcal adherence to pharyngeal epithelial cells. *BMC Microbiol.* 2016; 16: 225.
34. Tano K, Olofsson C, Grahn-Hakansson E, Holm SE. In vitro inhibition of *S. pneumoniae*, nontypable *H. influenzae* and *M. catharralis* by alpha-hemolytic streptococci from healthy children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999; 47: 49-56.
35. van Zon A, van der Heijden GJ, van Dongen TM, Burton MJ, Schilder AG. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (9): CD009163.
36. Ishijima SA, Hayama K, Burton JP, Reid G, Okada M, Matsushita Y, et al. Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the in vitro growth of *Candida albicans* and its protective effect in an oral candidiasis model. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78: 2190-9.
37. Di Pierro F, Donato G, Fomia F, Adami T, Careddu D, Cassandro C, et al. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *Int J Gen Med.* 2012; 5: 991-7.
38. Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G, Giardini N, Streitberger C. Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults. *Expert Opin Biol Ther.* 2013; 13: 339-43.
39. Di Pierro F, Colombo M, Giuliani MG, Danza ML, Basile I, Bollani T, et al. Effect of administration of *Streptococcus salivarius* K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-tonsillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20: 4601-6.
40. Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, Rottoli AS. Positive clinical outcomes derived from using *Streptococcus salivarius* K12 to prevent streptococcal pharyngotonsillitis in children: a pilot investigation. *Drug Healthc Patient Saf.* 2016; 8: 77-81.
41. Gregori G, Righi O, Risso P, Boiardi G, Demuru G, Ferzetti A, et al. Reduction of group A beta-hemolytic streptococcus pharyngo-tonsillar infections associated with use of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a retrospective observational study. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 87-92.
42. Gun T. Clinical evaluation of the therapeutic use of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for recurrent pharyngitis and/or tonsillitis. *Ind J Res.* 2017; 6: 633-4.
43. Marini G, Sitzia E, Panatta ML, De Vincentiis GC. Pilot study to explore the prophylactic efficacy of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngo-tonsillar episodes in pediatric patients. *Int J Gen Med.* 2019; 12: 213-7.
44. Bertuccioli A, Rocchi M, Morganti I, Vici G, Gervasi M, Amatori S, et al. *Streptococcus salivarius* K12 in pharyngotonsillitis and acute otitis media - a meta-analysis. *Nutrafoods.* 2019; 2: 80-8.
45. Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, Risso P, Rottoli AS. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014; 6: 15-20.
46. Di Pierro F, Di Pasquale D, Di Cicco M. Oral use of *Streptococcus salivarius* K12 in children with secretory otitis media: preliminary results of a pilot, uncontrolled study. *Int J Gen Med.* 2015; 8: 303-8.
47. Di Pierro F, Risso P, Poggi E, Timitilli A, Bolloli S, Bruno M, et al. Use of *Streptococcus salivarius* K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. *Minerva Pediatr.* 2018; 70: 240-5.
48. Reusser NM, Bender RW, Agrawal NA, Albright JT, Duncan NO, Edmonds JL. Post-tonsillectomy hemorrhage rates in children compared by surgical technique. *Ear Nose Throat J.* 2017; 96: E7-E11.
49. Burton JP, Cowley S, Simon RR, McKinney J, Wescombe PA, Tagg JR. Evaluation of safety and human tolerance of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49: 2356-64.
50. Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe. ABAS-UA 4: Einstufung Biologischer Arbeitsstoffe in Resolution 135/Herabstufung von *Streptococcus salivarius* ssp. *salivarius* K12. Dortmund, Germany: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin; 2005.

Programa científico

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):137-140

MIÉRCOLES, 15 DE SEPTIEMBRE

15:45-16:00
PRESENTACIÓN DEL EVENTO VIRTUAL
Sala 1
Presidentes de SIAMPyP y de SEMiPyP

16:00-16:45
CONFERENCIA DE INAUGURACIÓN
Sala 1
Patrocinado por Lallemand
MODERADOR: José Manuel Martín Villa (*España*)

Suplementación con *Lactcaseibacillus rhamnosus* HA-114 durante una intervención nutricional para adelgazar en personas con sobrepeso/obesidad.
Brunella González (*Canadá*)

17:00-17:30
SIMPOSIO SATÉLITE
Sala 1
Patrocinado por Biotical

Microbiota en la esfera ORL
MODERADOR: Guillermo Álvarez (*España*)
PONENTE: Francisco Javier Hernández (*España*)

17:30-18:00
SIMPOSIO SATÉLITE
Sala 1
Patrocinado por Biosearch Life

Probióticos: Activadores de la respuesta inmunitaria
PONENTE: Mónica Olivares (*España*)

17:00-18:00
SIMPOSIO SATÉLITE
Sala 2
Patrocinado por Chiesi

¿Sabes que ahora estás envejeciendo? La microbiota y los probióticos al envejecer
MODERADOR: Miguel Gueimonde (*España*)
PONENTE: Mónica de la Fuente (*España*)

17:00-18:00
SIMPOSIO SATÉLITE
Sala 3
Patrocinado por Faes Farma

Los probióticos dentro de un estilo de vida saludable y sus interacciones con el sistema inmunitario
MODERADORA: Teresa Requena (*España*)
PONENTE: Juan Miguel Rodríguez (*España*)

18:15-19:15
SIMPOSIO SATÉLITE
Sala 1
Patrocinado por Pileje

Microbiota y estilo de vida
MODERADORA: Rosaura Leis (*España*)
PONENTE: Ascensión Marcos (*España*)

18:15-19:15
SIMPOSIO SATÉLITE
Sala 2
Patrocinado por Stada

Probióticos en el control de las dislipemias

MODERADOR: Francisco Guarner (*España*)

- **Probióticos en el metabolismo del colesterol**
PONENTE: Lina Badimon (*España*)
- **Evidencia preclínica y clínica de la formulación *L. plantarum* CECT7527, CECT7528, CECT7529**
PONENTE: Pol Huedo (*España*)

18:15-19:15

DOCUMENTO DE CONSENSO SEMiPyP,
SEPB Y SEN

Sala 3

Patrocinado por Neuraxpharm

MODERADORA: M^a Concepción Porras (*España*)

PONENTE: Mónica de la Fuente (*España*)

19:30-20:30

SESIÓN COMUNICACIONES

Sala 1

TFM del Máster

MODERADORES: Rocío González, Alfonso Clemente
(*España*)

- **Efecto de la administración combinada de *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 y *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en pacientes con infección por *Clostridioides difficile* no grave adquirida en la comunidad**
ALUMNO: Josué Barahona-Garrido (*Guatemala*)
TUTOR: Miguel Gueimonde (*España*)
- **Modulación de la microbiota como una nueva estrategia para el manejo del trastorno del espectro autista**
ALUMNA: Irene Garza (*México*)
TUTOR: Guillermo Álvarez (*España*)
- **Aplicaciones clínicas de los probióticos**
ALUMNA: Janette Carolina Cicolini (*México*)
TUTOR: Guillermo Álvarez (*España*)
- **Microbiota del líquido amniótico: ¿Una contaminación o una realidad?**
ALUMNA: María Josefa Gutiérrez-Cisneros (*España*)
TUTORES: M. Carda, I. Fuentes, A. Mira (*España*)

19:30-20:30

TALLER: CASOS CLÍNICOS SOBRE EMPLEO DE
PROBIÓTICOS EN PEDIATRÍA

Sala 2

Patrocinado por Ordesa

MODERADORES: Carmen Miranda (*España*),

Miguel Angel Monroy (*España*)

- **Prevención de la enterocolitis necrotizante.** Amaia Merino, Noelia González, Gonzalo Solís (*España*)
- **Uso de antibióticos en Pediatría.** Alberto Corpa, Mar Tolín (*España*)
- **Prevención de las enfermedades infecciosas. El niño que acude a guardería.** Eduardo Rodríguez, Carmen Miranda (*España*)

JUEVES, 16 DE SEPTIEMBRE

16:00-17:00

SESIÓN USOS CLÍNICOS

CONFERENCIA USOS CLÍNICOS

Sala 1

MODERADORA: Mónica de la Fuente (*España*)

- **Microbiota y esclerosis múltiple.** Carmen Guaza (*España*)

CONFERENCIA INMUNONUTRICIÓN

Sala 2

MODERADORA: Ascensión Marcos (*España*)

- **Los probióticos mejoran la funcionalidad del timo en la malnutrición y en las personas mayores.** Gabriela Perdigón (*Argentina*)

CONFERENCIA MICROBIOLOGÍA/
VETERINARIA

Sala 3

MODERADOR: Evaristo Suárez (*España*)

- **El viroma humano.** Alejandro Reyes (*Colombia*)

17:10-18:40

COMUNICACIONES ORALES

USOS CLÍNICOS

Sala 1

MODERADORAS: Rosaura Leis (*España*),
M^a Rosa Cruells (*Uruguay*)

INMUNONUTRICIÓN

Sala 2

MODERADORAS: Ascensión Marcos (*España*),
Vera Sdepanian (*Brasil*)

MICROBIOLOGÍA/VETERINARIA

Sala 3

MODERADORES: Gaspar Pérez (*España*),
Andrew Thomas (*Brasil*)

18:50-19:50

MESAS REDONDAS SIMULTÁNEAS

MESA REDONDA SIAMPyP

Sala 1

Patrocinado por Zambon

Microbiota, antibioterapia y fármacos

MODERADORES: Francisco Guarner (*España*),

Henry Cohen (*Uruguay*)

- **Microbiota y antibioterapia.** Aldo Maruy (*Perú*)
- **Microbiota y fármacos.** Miguel Ángel Valdovinos (*México*)

MESA REDONDA SEMiPyP

Sala 2

El futuro del microbioma

MODERADORES: Rosa del Campo (*España*),

Pedro Gutiérrez (*México*)

- **El microbioma como diagnóstico.** Rafael Cantón (*España*)
- **El primer medicamento biológico basado en microbiota intestinal ¿mito o realidad?** Juan Basterra (*España*)

MESA REDONDA SEGHNP-SEMiPyP

Sala 3

Patrocinado por Mead-Johnson

Microbiota, alergias e intolerancias alimentarias

MODERADORES: Enriqueta Román (*España*),

Guillermo Álvarez Calatayud (*España*)

- **Microbiota y alergia a proteínas de leche de vaca.** Christian Boggio-Marzet (*Argentina*)
- **Influencia de las dietas restrictivas sobre la microbiota.** Rosaura Leis (*España*)

20:00-20:30

CONFERENCIA

Sala 1

Microbiota de la mujer

MODERADOR: Evaristo Suárez (*España*)

- **What we know about the vaginal microbiome and its importance to women's health?.** Larry Forney (*United States*)
- **Recent findings in research on sexually transmitted infections, pre-term birth, or some other 'advanced' topic.** Jacques Ravel (*United States*)

VIERNES, 17 DE SEPTIEMBRE

16:00-17:00

MESA REDONDA ISAPP

Sala 1

Postbiotics: definition and criteria from an ISAPP consensus panel

MODERADORES: Seppo Salminen (*Finland*),

Mary Ellen Sanders (*United States*)

- **Introduction.** Seppo Salminen (*Finland*)
- **Consensus definition and technological considerations.** Gabriel Vinderola (*Argentina*)
- **Evidence of postbiotic health benefits.** Hania Szajewska (*Poland*)
- **Moderated panel discussion with Q&A**

17:30-18:30

MESAS REDONDAS SIMULTÁNEAS

MESA REDONDA GT SIAMPyP

Sala 1

Patrocinado por Nestlé

Diarrea aguda en la infancia y GPC

MODERADORES: Silvia Cruchet (*Chile*), Luis Peña (*España*)

- **GPC y diarrea aguda infantil. Estado actual.** Fernando Medina (*Colombia*)
- **Evidencia científica. Documento de consenso.** Rodrigo Vázquez (*México*)

MESA REDONDA SIAMPyP-SEMiPyP

Sala 2

Microbiota y enfermedades crónicas no transmisibles

MODERADORES: Ascensión Marcos (*España*),

León de Mezerville (*Costa Rica*)

- **Microbiota y obesidad.** José Ordovás (*España*)
- **Microbiota y enfermedades cardiovasculares.** Daniel García (*España*)

MESA REDONDA SIAMPyP-SLNG (SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE NEUROGASTROENTEROLOGÍA)

Sala 3

Trastornos de la interacción intestino-cerebro y su relación con la microbiota

MODERADORA: Laura Sole (*Argentina*)

- **Microbiota y los trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC).** Ana Teresa Abreu (*México*)
- **Probióticos en los trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC). Más allá del síndrome de intestino irritable.** Luis Bustos (*Argentina*)

18:45-20:15

MESA REDONDA SEMiPyP

Sala 1

Patrocinado por AB-Biotics

Microbiota, probióticos y COVID

MODERADORES: Francisco Guarner (*España*),

Jorge Amil (*Portugal*)

- **Microbiota, probióticos y COVID.** Juan Miguel Rodríguez (*España*)
- **El COVID y el binomio madre-hijo.** María del Carmen Collado (*España*)
- **Probiotics as modulators of immune response in viral infections.** Pedro Gutiérrez (*México*)

18:45-20:15

MESA REDONDA GICCAMP

Sala 2

Grupo de Investigación del Caribe y Centro América para la Microbiota, Probióticos y Prebióticos (GICCAMP)

MODERADORES: Randall Quesada (*Costa Rica*), Dimas Rosa (*Colombia*), Rodrigo Vázquez (*México*), León de Mezerville (*Costa Rica*)

- **Presentación social de GICCAMP**
- **Studying microbiome-host dynamics for cervical cancer prevention in Hispanics.** Filipa Godoy (*Puerto Rico*)
- **The fungal gut microbiome in pediatric asthma development.** Marie Claire Arrieta (*Canadá*)
- **Discusión**

SÁBADO, 18 DE SEPTIEMBRE

09:00-11:00

CONFERENCIA-COLOQUIO DEBATE SEMiPyP

Sala 1

Patrocinado por HEEL

¿Qué sabemos de la microbiota y los probióticos?

11:15-12:15

MESAS CONJUNTAS CON PROFESIONALES SANITARIOS SIMULTÁNEAS

FARMACÉUTICOS

Sala 1

MODERADOR: Aquilino García (*España*).

- **Los probióticos en la Oficina de Farmacia.** Fermín Jaraíz (*España*)
- **Probióticos y COVID-19.** Rebeca Cuenca (*España*)

NUTRICIONISTAS

Sala 2

Mesa sobre microbiota, nutrición y trastornos funcionales digestivos

MODERADOR: Giuseppe Russolillo (*España*)

- **Eje cerebro-microbiota-intestino, de la fisiología a la patología.** Manuel Medina (*España*)
- **Los trastornos funcionales digestivos ¿Cómo los abordamos desde la consulta de un dietista-nutricionista?** Alicia Salido (*España*)

VETERINARIOS

Sala 3

Microbiota y resistencias antimicrobianas desde una perspectiva *one-health*

MODERADORA: Susana M^a Martín Orúe (*España*)

- **Microbiota intestinal como reservorio de resistencias antimicrobianas.** Lourdes Migura (*España*)
- **Microbiota digestiva y purín. De la mesa a la granja.** Gabriel de la Fuente (*España*)

12:30-13:30

CONFERENCIA DE CLAUSURA

Sala 1

MODERADOR: Abelardo Margolles (*España*)

- **Microbiota and cancer.** Nicola Segata (*Italia*)

13:40-14:00

CLAUSURA

Sala 1

- **Presentación de Libro/Guía SEMiPyP**
- **Entrega de Premios**

Suplementación con *Lacticaseibacillus rhamnosus* HA-114 durante una intervención nutricional para adelgazar en personas con sobrepeso/obesidad

Béatrice S.-Y. Choi^{1,2}, Lucie Brunelle³, Geneviève Pilon^{1,2}, Brunella Gonzalez Cautela⁴, Thomas A. Tompkins⁴, Vicky Drapeau^{1,2,5}, André Marette^{1,2,6}, Angelo Tremblay^{1,2,3}

¹Institute of Nutrition and Functional Foods (INAF), Laval University, Québec, QC, Canada. ²Quebec Heart and Lung Institute (IUCPQ) Research Center, Laval University, Québec, QC, Canada. ³Department of Kinesiology, Laval University, Québec, QC, Canada. ⁴Rosell Institute for Microbiome and Probiotics, Montréal, QC, Canada. ⁵Department of Physical Education, Faculty of Educational, Laval University, QC, Québec, Canada. ⁶Department of Medicine, Faculty of Medicine, Laval University, Québec, QC, Canada.

Correspondencia: B. Gonzalez Cautela (bgonzalez@lallemand.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):141-145

Resumen

Debido a la creciente incidencia de la obesidad, existe una necesidad imperiosa de encontrar nuevos enfoques para mejorar el abordaje de la pérdida de peso y contrarrestar las condiciones biológicas y psicológicas asociadas con el exceso de peso. Se ha demostrado que intervenciones dirigidas a la microbiota, como intervenciones nutricionales con probióticos, son beneficiosas para el metabolismo, así como para la salud mental a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Se planteó la hipótesis de que la administración de *Lacticaseibacillus rhamnosus* HA-114 como adyuvante podría incrementar los efectos beneficiosos de una intervención nutricional con restricción calórica (-500 kcal) en comparación con un placebo. Este ensayo clínico aleatorizado siguió a 152 adultos sanos con sobrepeso y obesidad durante 12 semanas con la coadministración del producto de investigación. Los parámetros capturados incluyen cambios de peso y composición corporal, marcadores metabólicos en sangre, así como comportamientos alimentarios y el bienestar psicológico. La dieta indujo una disminución significativa del peso corporal, la grasa corporal y la circunferencia de cintura en ambos grupos. El grupo de probióticos mostró además

una mejoría en comportamientos alimentarios y bienestar psicológico, concretamente una disminución de atracones alimentarios y desinhibición cognitiva, así como una mejora en la restricción cognitiva, el estado de ánimo, la ansiedad y el estrés percibido. Aunque no se observó ninguna influencia de *L. rhamnosus* HA-114 sobre el peso de los participantes, la mejora significativa en el bienestar psicológico podría traducirse en una mejora en la adherencia a la dieta con restricción calórica.

Introducción

La obesidad es un desorden metabólico multifactorial caracterizado por un aumento de peso, resistencia a la insulina y un estado proinflamatorio crónico⁽¹⁾. La obesidad aumenta la predisposición a sufrir trastornos tales como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, enfermedad de hígado graso no alcohólico y múltiples comorbilidades psicológicas^(1,2). Investigaciones recientes han demostrado que la microbiota y el microbioma modulan la absorción de nutrientes, el equilibrio energético y el almacenamiento de grasa, así como la comunicación con el sistema nervioso

central a través del eje microbiota-intestino-cerebro^(1,3,4). Estos resultados sugieren que la modulación de la microbiota intestinal con probióticos podría ser un abordaje integral para mitigar la obesidad y comorbilidades.

A pesar de cierta variabilidad en los resultados, algunos ensayos clínicos señalan la capacidad de los probióticos para influenciar el peso corporal y marcadores metabólicos en pacientes con sobrepeso/obesidad. Intervenciones nutricionales en combinación con probióticos han demostrado ser eficaces para la disminución significativa del peso corporal⁽⁵⁾, del índice de masa corporal (IMC) y la relación cadera-cintura⁽⁶⁾, así como una tendencia hacia la reducción de la circunferencia de cintura y cadera⁽⁷⁾ entre pacientes con sobrepeso u obesidad. Además, otros ensayos corroboraron una reducción de marcadores metabólicos como lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁽⁸⁾, de baja densidad (LDL) y triglicéridos⁽⁹⁾, así como hormonas y citoquinas proinflamatorias, tales como leptina y proteína C reactiva⁽¹⁰⁾. Estos resultados sugieren una mejora debido al uso de probióticos durante intervenciones nutricionales para pacientes con sobrepeso/obesidad.

Aunque a menudo descuidadas, las comorbilidades psicológicas de la obesidad afectan no solo la salud de los pacientes sino también su calidad de vida. Existe una asociación recíproca entre la obesidad y la depresión; en concreto, los adultos con obesidad tienen 55% más de probabilidades de sufrir depresión en comparación con adultos con peso normal⁽¹¹⁾. De manera recíproca, los adultos con depresión tienen 58% más de probabilidades de desarrollar obesidad⁽¹¹⁾. Además, se observan comportamientos alimentarios alterados con mayor frecuencia entre personas con obesidad, por ejemplo, se observa una adicción a la comida en el 25-37% de las personas con obesidad⁽¹²⁾. La correlación y alta incidencia de trastornos mentales entre pacientes con sobrepeso/obesidad sugieren un rol del eje microbiota-intestino-cerebro.

El eje microbiota-intestino-cerebro se refiere a la comunicación entre la microbiota y el sistema nervioso entérico con el sistema nervioso central a través del nervio vago, mediada por moléculas neuro-activas e inflamatorias, entre otras⁽²⁾. Se ha planteado la hipótesis de que los probióticos modulen el sistema de recompensa anticipatoria de los alimentos a través de los sistemas dopaminérgico y endocannabinoide⁽²⁾. Además, el aumento del estrés podría desencadenar una señalización hedónica que estimularía a su vez la ingesta de "alimentos reconfortantes"^(2,4). Un ensayo clínico demostró que los probióticos como adyuvantes durante una intervención nutricional tienen el potencial de mejorar trastornos mentales y alimentarios en mujeres con sobrepeso/obesidad.

Dado los resultados enumerados previamente, el objetivo del corriente estudio clínico es investigar la influencia de la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* HA-114 durante una intervención nutricional en el exceso de peso, la salud metabólica, las conductas alimentarias y el bienestar psicológicos entre personas con sobrepeso/obesidad.

Métodos

Participantes

Este es un estudio clínico aleatorio, paralelo y doble ciego. Se reclutaron 152 adultos (entre 18 y 55 años) sanos con un IMC entre 27,0 y 39,9 kg/m², sedentarios o que practican actividad física moderada (menos de 30 minutos de actividad física, 3 veces por semana), y comprometidos a respetar el protocolo de estudio. Los participantes fueron estratificados durante la aleatorización según su género e IMC, y fueron aleatorizados para recibir *L. rhamnosus* HA-114 (10 x 10⁹ de UFC diariamente, en una capsula) o un placebo equivalente provisto por Lallemand Health Solutions (Montreal, Canada). Las visitas se llevaron a cabo en la Université Laval (ciudad de Quebec, Canada), fue aprobado por las autoridades éticas y regulatorias correspondientes y registrado en el registro público clinicaltrials.gov (NCT02962583).

Intervención

La intervención nutricional consistió en una dieta por intercambio con una restricción energética de 500 kcal durante 12 semanas con la coadministración del producto de investigación. El requerimiento energético se calculó multiplicando la tasa metabólica en reposo (TMR) por el nivel de actividad física. La dieta de intercambio consideró la ingesta de energía y se proporcionaron objetivos en la composición de macronutrientes (45-50% de carbohidratos, 25-30% de lípidos, 20-25% de proteínas) para promover una dieta saciante. Además de una visita inicial y final, los participantes asistieron a visitas presenciales cada dos semanas para crear un ambiente estimulante y motivante, así como evaluar la adherencia a la intervención.

Medidas

Las variables se evaluaron antes y después de la intervención durante las visitas inicial y final, respectivamente. Previo a dichas visitas, se les pidió a los participantes que ayunaran durante 12 horas, que evitaran la actividad física intensa durante las 24 horas y evitar el consumo del alcohol durante 48 horas. Los participantes fueron invitados a un desayuno estandarizado, diseñado para tener un coeficiente alimenticio de 0,85 y un contenido energético de 733 kcal para los hombres y 599 kcal para las mujeres, y se le indicó consumirlo en 20 minutos. Se midieron las sensaciones de apetito antes y después del desayuno.

Además de lo mencionado en el párrafo anterior, los siguientes parámetros fueron capturados: TMR (utilizando colorimetría indirecta), parámetros antropométricos (peso corporal usando una balanza, la altura usando un estadiómetro Holtain), composición corporal (evaluado a través de absorciometría con rayos X de doble energía, DEXA) así como la presión arterial y frecuencia cardíaca en ayunas (con un monitor de presión arterial automático).

Por último, los participantes completaron cuestionarios para evaluar los comportamientos alimentarios y el bienestar psicológico, tales como el cuestionario de Tres Factores de la Alimentación (TFEQ, de Stunkard y Messick), la Escala de Trastorno de Atracción (BES, de Hawkins y Clement) y el cuestionario de antojos alimentarios (FCQ, de Nijs, Franken y Muris); y el bienestar psicológico utilizando la escala de estima corporal (*Body Esteem questionnaire* de Mendelson, Mendelson y White), el Inventario de Depresión de Beck (BDI, de Beck), el Inventario de Ansiedad estado-rasgo (STAI, de Spielberg), la Escala de Percepción de Estrés (PSS, de Cohen, Kamarack y Mermelstein), el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI, de Buysse y colegas) y la Escala de calificación de síntomas gastrointestinales (GSRS, de Svedlund, Sjodin y Dotevall).

Análisis bioquímicos

Se tomaron muestras de sangre venosa en ayunas durante las visitas inicial y final para la cuantificación de glucosa, insulina, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, ALT, AST, proteína C reactiva, estradiol, leptina y ghrelina. Glucosa, colesterol total, HDL, LDL, ALT y AST fueron determinados con un analizador de bioquímica semiautomático (Picoloxpress, Abaxis Inc.); la cuantificación de la proteína C reactiva, insulina y estradiol fueron hechos por el Instituto del Corazón y los Pulmones de Quebec; las hormonas, leptina y ghrelina, fueron cuantificados a través de un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA; Invitrogen, ThermoFisher Scientific).

Análisis estadísticos

El análisis de poder estadístico fue calculado basado en la pérdida de peso, utilizando una prueba t de student (asumiendo una normalidad aproximada) con un nivel de significancia del 5%, y un poder estadístico de 85% y una desviación estándar estimada de 2.7 kg. para ambos grupos^(13,14). Además, se anticipó una tasa de abandono del 25%, lo cual resultó en un total de 152 participantes requeridos para este ensayo.

El efecto de la intervención fue estimado utilizando un modelo ANCOVA lineal mixto que se ajusta a las covariables de género y edad. Se construyó un único modelo estadístico basado en el diseño experimental que consideraba los efectos de dos factores, tiempo y tratamiento, para cada medida. No se imputaron las observaciones faltantes, pero se utilizaron modelos estadísticos que consideran grupos de datos no equilibrados. Se aplicaron métodos no paramétricos apropiados en los casos en los que los datos se desviaban significativamente de los supuestos de normalidad. La significancia estadística se estableció en 5%.

Resultados

La muestra para el análisis por intención de tratar incluyó a 152 adultos sanos con sobrepeso u obesidad (IMC prome-

dio = 31,97 kg/m², desviación estándar = 2,97; mujeres, n = 119). Nueve participantes en el grupo probiótico y 11 del grupo placebo abandonaron la intervención (abandonaron el estudio o no se pudo continuar el seguimiento). Las características demográficas, nutricionales y de niveles de actividad física fueron similares al inicio de la intervención en ambos grupos. La adherencia a la intervención se realizó mediante el recuento de capsulas y fue superior al 95% en la población por protocolo.

Peso y composición corporal

La restricción calórica, sin influencia de la suplementación de probióticos, redujo el peso corporal (cambio promedio = -3,96 kg, desviación estándar = 3,15), el IMC (cambio promedio = -1,41 kg/m², desviación estándar = 1,08), la circunferencia de la cintura (cambio promedio = -3,27 cm, desviación estándar = 3,20), masa de grasa (cambio promedio = -310,07 g, desviación estándar = 202,34) y el porcentaje de grasa corporal (cambio promedio = -1,99%, desviación estándar = 2,08).

Marcadores metabólicos

Ninguno de los marcadores metabólicos llegaron a niveles asociados a diagnóstico clínicos, lo cual era esperado ya que la muestra estaba compuesta por adultos sanos. Se observó una reducción significativa intragrupo de la insulina, el HOMA-IR, el LDL y los triglicéridos en el grupo que recibió probióticos (p < 0,05). De la misma manera, se incrementó significativamente intragrupo la ghrelina en el grupo probiótico (p < 0,05).

Comportamientos alimentarios

Se observó una interacción significativa en el BES debido a una disminución pronunciada en el grupo probióticos (p < 0,01). Además, se observaron varias interacciones del tratamiento y tiempo en los factores Desinhibición y Hambre en el TFEQ debido a disminuciones pronunciadas en el grupo probiótico (p < 0,01). Si bien el tercer factor del TFEQ, Restricción Cognitiva, aumentó en ambos grupos al final de la intervención, esa tendencia fue mayor en el grupo probiótico con una interacción significativa entre tratamiento y tiempo (p = 0,05). El factor Restricción Cognitiva se puede subdividir en aspectos entre los cuales se observó un incremento significativo en el Comportamiento estratégico de dieta en el grupo probióticos solamente (p = 0,05), así como interacciones significativas en la Actitud para la Autorregulación y Evitar alimentos de alto contenido graso que aumentaron en el grupo placebo (p < 0,05). Con respecto al FCQ, se observaron más dimensiones que cambiaron significativamente (7 de 14, e incluyen el deseo de comer y la falta de control al nivel de estado, así como intención y planificación de consumo de comida, anticipación del condicionamiento de recompensa, falta de control, estado fisiológico y señales

al nivel de rasgo) comparado con el grupo placebo (1 de 14, que incluye solo señales a nivel de rasgo), lo cual sugiere que el grupo probiótico controló mejor los antojos alimenticios.

Bienestar psicológico

Se observó una disminución significativa en las puntuaciones de ansiedad (rasgo), estrés percibido y depresión al final de la intervención en el grupo probiótico ($p < 0.05$), aunque no hubo interacción significativa.

Discusión

El objetivo de este ensayo clínico fue evaluar la influencia de la suplementación de *L. rhamnosus* HA-114 durante una intervención nutricional en la composición corporal, marcadores metabólicos, comportamientos alimentarios y bienestar psicológico de adultos sanos con obesidad o sobrepeso. Si bien no se demostró una influencia directa de la administración de probióticos en el peso o la composición corporal, se observó una modulación de algunos marcadores metabólicos lo cual sugiere un impacto positivo de los probióticos en enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad. Por último, el presente estudio demostró la capacidad de los probióticos para modular positivamente los comportamientos alimentarios y el bienestar psicológico.

Tal como se ha demostrado en estudios previos, se observó un efecto beneficioso de los probióticos sobre marcadores metabólicos sugiriendo que éstos pueden inducir un fenotipo más saludable sin provocar una pérdida de peso necesariamente. La disminución en la insulina, LDL, triglicéridos y el HOMA-IR indican que la suplementación con probióticos podría ser utilizada para la prevención del desarrollo de otros trastornos metabólicos, como la diabetes tipo 2, que son comorbilidades frecuentes de la obesidad⁽¹⁵⁾.

Al igual que en publicaciones previas, este estudio demostró la relevancia de los probióticos para modular el eje microbiota-intestino-cerebro entre personas con sobrepeso/obesidad. Aunque Sanchez y colegas siguieron a los participantes durante más tiempo que el presente estudio, se observaron mejoras en los síntomas de depresión utilizando el BDI, la estima corporal utilizando el BES y los comportamientos de restricción alimentaria según los factores del TFEQ (disminución en los factores de desinhibición y hambre, así como aumento de la restricción cognitiva). Además de haber obtenido resultados similares, también exploramos los aspectos de la restricción cognitiva para una mejor caracterización, lo que sugiere que el probiótico incrementó el control del comportamiento, mejorando la actitud para la autorregulación y previniendo la ingesta de alimentos de alto contenido graso. Asimismo, otros cuestionarios también demostraron resultados congruentes tales como la disminución en las tendencias a episodios de atracones alimentarios, la desinhibición, el hambre, la falta de control (tanto a nivel de estado como de rasgo). Por último, la disminución de factores del FCQ como

el deseo de comer y la anticipación del condicionamiento de recompensa sugieren una modulación de los probióticos en la recompensa anticipatoria y la señalización hedónica. Estos resultados en conjunto no solamente demuestran el impacto positivo de los probióticos en la salud mental, sino que podría utilizarse para mejorar la adherencia a recomendaciones dietéticas a largo plazo e inducir una mayor pérdida de peso⁽¹⁶⁾.

Existen varias hipótesis sobre los posibles mecanismos de acción de *L. rhamnosus* HA-114. Algunas bacterias modulan el eje microbiota-intestino-cerebro produciendo neurotransmisores o moléculas neuroactivas como la serotonina o GABA, o bien a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta que pueden cruzar la barrera hematoencefálica e influenciar el comportamiento de manera directa^(2,11). Además, los probióticos mejoran la permeabilidad de la barrera intestinal y por consiguiente reducen la endotoxemia metabólica y el estado proinflamatorio crónico asociado con la obesidad y otros trastornos metabólicos⁽¹⁷⁾. Investigaciones recientes ha demostrado que *L. rhamnosus* HA-114 mejora la cognición dependiente del hipocampo en un modelo preclínico de la enfermedad de Parkinson⁽¹⁸⁾ y revierte la neurodegeneración en un modelo preclínico de la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Huntington a través de la modulación del metabolismo de lípidos⁽¹⁹⁾, secundando el fuerte potencial de psicobiótico de esta cepa.

En conclusión, los resultados presentados demuestran la relevancia de la suplementación de una intervención nutricional con *L. rhamnosus* HA-114 para adultos sanos con sobrepeso u obesidad. A pesar de que más estudios son necesarios para explorar los mecanismos de acción de esta cepa, los resultados de este ensayo clínico revelan un impacto beneficioso para la salud metabólica y psicológica favoreciendo el bienestar y la adherencia durante una intervención nutricional restrictiva.

Referencias

1. Gérard P. Gut microbiota and obesity. Cellular and molecular life sciences. 2016; 73: 147-62.
2. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017; 2: 747-56.
3. Sánchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. Br J Nutr. 2014; 111: 1507-19.
4. Sánchez M, Darimont C, Panahi S, Drapeau V, Marette A, Taylor VH, et al. Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals. Nutrients. 2017; 9: 284.
5. Chung HJ, Yu JG, Lee IA, Liu MJ, Shen YF, Sharma SP, et al. Intestinal removal of free fatty acids from hosts by *Lactobacilli* for the treatment of obesity. FEBS Open Bio. 2016; 6: 64-76.
6. Sharafedinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, Sentsova TB, Songisepp E, Stsepetova J, et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients—a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. Nutr J. 2013; 12: 1-11.

7. Jung SP, Lee KM, Kang JH, Yun SI, Park HO, Moon Y, et al. Effect of *Lactobacillus gasei* BNR17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Korean J Fam Med*. 2013; 34: 80-9.
8. Lee SJ, Bose S, Seo JG, Chung WS, Lim CY, Kim H. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2014; 33: 973-81.
9. Madjd AM, Taylor MA, Mousavi N, Delavari A, Malkzadeh R, Macdonald IA, et al. Comparison of the effect of daily consumption of probiotic compared with low-fat conventional yogurt on weight loss in healthy obese women following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103: 323-9.
10. Zarrati M, Salehi E, Nourijelyani K, Mofid V, Zadeh MJH, Najafi F, et al. Effects of probiotic yogurt on fat distribution and gene expression of proinflammatory factors in peripheral blood mononuclear cells in overweight and obese people with or without weight-loss diet. *J Am Coll Nutr*. 2014; 33: 417-25.
11. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67: 220-9.
12. Gupta A, Osadchiv V, Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17: 655-72.
13. Major GC, Alarie FP, Doré J, Tremblay A. Calcium plus vitamin D supplementation and fat mass loss in female very low-calcium consumers: potential link with a calcium-specific appetite control. *Br J Nutr*. 2008; 101: 659-63.
14. Major GC, Doucet E, Jacqmain M, St-Onge M, Bouchard C, Tremblay A. Multivitamin and dietary supplements, body weight and appetite: results from a cross-sectional and a randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Nutr*. 2008; 99: 1157-67.
15. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet*. 1992; 340: 925-9.
16. Urbanek JK, Metzgar CJ, Hsiao PY, Piehowski KE, Nickols-Richardson SM. Increase in cognitive eating restraint predicts weight loss and change in other anthropometric measurements in overweight/obese premenopausal women. *Appetite*. 2015; 87: 244-50.
17. Scheithauer TP, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, et al. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Front Immunol*. 2020; 11: 571731.
18. Xie C, Prasad AA. Probiotics treatment improves hippocampal dependent cognition in a rodent model of Parkinson's disease. *Microorganisms*. 2020; 8: 1661.
19. Labarre A, Guitard E, Tossing G, Bareke E, Labrecque M, Tetreault M, et al. Probiotic *Lactocaseibacillus rhamnosus* HA-114 suppresses age-dependent neurodegeneration via mitochondrial beta-oxidation. *Nature Portfolio*. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-59192/v1.

Eficacia y seguridad en el uso de probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros

Amaia Merino-Hernández, Gonzalo Solís-García, Agustín Muñoz-Cutillas, Noelia González-Pacheco

Servicio de Neonatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia: A. Merino-Hernández (amaia.merino1@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):146-149

Caso clínico

Recién nacido pretérmino varón de 28 semanas y 2 días, de adecuado peso para la edad gestacional (1.120 g). Embarazo controlado, normal hasta la semana 28+1, que acude a urgencias por rotura prematura de membranas e inicio de trabajo de parto. Recibe una dosis de corticoide y sulfato de magnesio. Reanimación tipo III, Apgar 7/8 y pH de cordón de 7,43.

Ante prematuridad ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, con soporte respiratorio con CPAP nasal precisando administración de 1 dosis de surfactante por técnica LISA. Se inicia antibioterapia empírica con ampicilina y gentamicina, que se suspende a los 5 días tras cultivos negativos. Inicia nutrición enteral trófica con lactancia materna o, en su defecto, lactancia materna donada, con aumento progresivo hasta alcanzar nutrición enteral exclusiva a los 8 días desde el nacimiento.

A los 12 días mantiene nutrición enteral exclusiva, soporte respiratorio con CPAP con FiO₂ del 25% y presenta un ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica en tratamiento con ibuprofeno. Comienza con pausas de apnea frecuentes que requieren intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva. Se realiza analítica de sangre con acidosis metabólica (pH 7,15; pCO₂ 50 mmHg; EB -10,5 mmol/L; HCO₃ 16,8 mmol/L; láctico 2 mmol/L), aumento de reactantes de fase aguda (PCR 3,5 mg/dl) y

anemización (hemoglobina de 10,4 g/dl, previa 13 g/dl) que precisa transfusión de concentrado de hematíes. Ante hipotensión, se inicia soporte hemodinámico con dopamina. A la exploración presenta abdomen distendido y aparentemente doloroso a la palpación. Se realiza radiografía de abdomen con distensión de asas y distribución irregular del aire, sin aire ectópico y ecografía abdominal en la que se objetiva engrosamiento difuso de la pared de las asas intestinales con áreas de escaso flujo *doppler* y dudoso foco de neumatosis en hemiabdomen izquierdo.

PREGUNTA 1: ¿Cuál es su sospecha diagnóstica?

- Sepsis.
- Neumonía.
- Enterocolitis necrotizante.
- Alergia a proteína de leche de vaca.

Respuesta correcta: C

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad digestiva aguda provocada por una necrosis intestinal que afecta a en torno al 5-10% de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso⁽¹⁾. En estos recién nacidos se produce una respuesta inflamatoria destructiva que lleva a la disrupción de la barrera intestinal y a un daño tisular que tiene un impacto significativo en la mortalidad de estos pacientes y en su desarrollo nutricional, respiratorio y neurológico. Se trata

Tabla 1. Criterios de Bell, modificados por Walsh y Kleigman⁽³⁾.

Estadio NEC	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos
IA Sospecha	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia	Residuo gástrico, distensión abdominal leve, vómitos, sangre oculta en heces	Normal o íleo leve
IB Sospecha	Ídem	Abundante sangre en heces	Normal o íleo leve
IIA Confirmada (Leve)	Ídem	IB + ausencia de ruidos intestinales ± dolor abdominal	Dilatación, íleo, neumatosis intestinal
IIB Confirmada (Moderada)	Ídem + acidosis metabólica y trombocitopenia	IIA + dolor abdominal definido ± celulitis abdominal	IIA + gas en vena porta ± ascitis
IIIA Avanzada Intestino intacto (Grave)	Ídem + hipotensión, bradicardia, apnea, acidosis mixta, CID	IIB + signos de peritonitis generalizada. Abdomen muy doloroso y distendido	IIB + ascitis definida
IIIB Intestino perforado	Ídem	Ídem	IIIA + neumoperitoneo

de la patología digestiva adquirida más frecuente y grave en el periodo neonatal y, pese al avance en los cuidados intensivos neonatales, la incidencia de la enterocolitis ha aumentado en las últimas décadas, probablemente en relación con el cuidado de recién nacidos cada vez más inmaduros⁽²⁾.

La etiología de la ECN es multifactorial, y en ella intervienen factores como la inmadurez de la pared intestinal del prematuro, la alteración de la microbiota y sobrecrecimiento bacteriano, la inmadurez inmunológica y la respuesta inflamatoria sistémica, que llevan a una inflamación e isquemia de la pared intestinal que produce en última instancia la necrosis y perforación de la misma.

El diagnóstico es clínico, radiológico y analítico, y se basa en los Criterios de Bell (Tabla 1)⁽³⁾. Clínicamente se presenta como un empeoramiento del estado general con intolerancia digestiva y exploración abdominal patológica; en la radiografía o ecografía abdominal⁽⁴⁾ pueden observarse signos indirectos como neumatosis intestinal o gas portal, e incluso neumoperitoneo en caso de perforación intestinal.

PREGUNTA 2: ¿Cuál es el tratamiento indicado para este paciente?

- Comenzar tratamiento con probióticos.
- Cirugía de resección del área afectada.
- Dieta absoluta, descompresión intestinal, inicio de tratamiento antibiótico de amplio espectro y medidas de soporte.
- Cambiar nutrición a fórmula hidrolizada.

Respuesta correcta: C

El manejo inicial de los pacientes con enterocolitis necrotizante sin signos de perforación intestinal es conservador. El tratamiento médico incluye la dieta absoluta con des-

compresión gástrica, el inicio de antibioterapia de amplio espectro y el tratamiento de soporte necesario, que incluye el respiratorio, hemodinámico, hematológico y metabólico-nutricional⁽⁵⁾. La cirugía se reserva para los estadios más avanzados; el neumoperitoneo y/o el hallazgo de contenido intestinal en la cavidad peritoneal son indicaciones directas de intervención quirúrgica así como aquellos casos de ECN sin neumoperitoneo pero con deterioro clínico o analítico pese al adecuado tratamiento médico.

PREGUNTA 3: ¿Cuál de estas medidas no ha demostrado ser eficaz en la prevención de la ECN?

- Maduración prenatal con corticoides.
- Alimentación con lactancia materna o materna donada.
- Suplementación de alimentación enteral con probióticos.
- Uso prolongado de antibioterapia de amplio espectro.

Respuesta correcta: D

Las principales intervenciones que han demostrado disminuir el riesgo de enterocolitis necrotizante son la maduración prenatal con corticoides, la alimentación con lactancia materna y materna donada, el diagnóstico y tratamiento precoz de la sepsis, y el uso racional de antibióticos^(6,7). Respecto a los probióticos, se ha realizado un gran número de ensayos clínicos aleatorizados para establecer el impacto de la suplementación enteral con los mismos en recién nacidos prematuros. Las revisiones más recientes de estos estudios, realizados en más de 29 países y más de 50.000 prematuros, concluyen que los probióticos disminuyen de forma significativa la mortalidad e incidencia de enterocolitis en recién nacidos prematuros⁽⁸⁾. Los probióticos han de ser utilizados

con prudencia en el grupo de prematuros extremos y menores de 1.000 gramos, que es precisamente el grupo de mayor riesgo de ECN⁽²⁾, dado que la evidencia científica es menos robusta en este grupo de edad⁽⁹⁾.

PREGUNTA 4: ¿Cuál es la utilidad de los probióticos en la ECN?

- A. Se pueden usar como tratamiento tras instauración de la ECN.
- B. Se pueden usar como ahorradores de antibióticos cuando se sospecha una ECN.
- C. Su utilidad se basa en la prevención de la ECN.
- D. La utilidad de los probióticos en la ECN no ha sido demostrada.

Respuesta correcta: C

La utilidad de los probióticos en la prevención de la enterocolitis necrotizante ha sido probada en múltiples estudios⁽⁸⁾. Sus mecanismos de actuación son complejos y en parte todavía no son bien conocidos, pero se ha observado que además de competir directamente por nutrientes con las enterobacterias patógenas, especies como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* generan metabolitos que disminuyen el pH del colon inhibiendo el crecimiento de algunas bacterias potencialmente patógenas. También se ha observado en modelos experimentales, que pueden producir bacteriocinas con propiedades antibacterianas, y que en algunos casos tienen un efecto antiinflamatorio y disminuyen la permeabilidad de la pared intestinal del recién nacido prematuro⁽¹⁰⁾. Todo ello los convierte en excelentes candidatos de cara a la prevención de la enfermedad, pero su eficacia no ha sido probada como tratamiento tras instauración de la ECN ni sustituyen a los antibióticos durante el curso agudo de la enfermedad.

La forma de administración más habitual es por sonda naso u orogástrica, cada 12 o 24 horas. La dosis a administrar se sitúa habitualmente entre 10⁸ y 10⁹ unidades formadoras de colonias (UFC) y puede iniciarse desde la primera semana de vida, tras la introducción de la alimentación enteral. El tratamiento se mantiene durante un mínimo de 6 semanas, generalmente hasta las 34-36 semanas de edad postmenstrual o hasta el momento del alta⁽⁸⁾. De nuevo, estas dosis no son extrapolables a los recién nacidos prematuros extremos, en quienes se han sugerido dosis menores pero sin estudios específicos que permitan establecer un rango de seguridad y eficacia.

Respecto a la elección del probiótico concreto, las cepas más frecuentemente utilizadas han sido *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*⁽⁸⁾. Respecto a la primera, dos metaanálisis específicos han demostrado disminuir el riesgo de ECN. La menor presencia de *Bifidobacterium* en el intestino de algunos prematuros, causada por tratamientos antibióticos, se ha relacionado en estudios observacionales con mayor riesgo de ECN, mientras que en el intestino de prematuros alimentados con lactancia materna suele ser una de las cepas

dominantes. La evidencia respecto a *Lactobacillus* también es convincente, siendo algunas de las cepas con mejores resultados en dos recientes metaanálisis en red^(11,12). En este mismo trabajo se destaca, además, que son precisamente las formulaciones con dos o más especies, especialmente las que incluyen tanto *Lactobacillus* como *Bifidobacterium*, las que mejores resultados obtienen en la incidencia de ECN.

Respecto a la seguridad, los ensayos clínicos y metaanálisis realizados no demuestran aumento en la incidencia de efectos adversos gastrointestinales tras la administración de probióticos. Se han publicado algunos casos de sepsis causada por el microorganismo incluido en el probiótico y por microorganismos contaminantes del producto⁽¹³⁾, pero las revisiones sistemáticas y metaanálisis concluyen que no existe un aumento significativo de estas infecciones y que el riesgo global de infección invasiva disminuye con la administración de probióticos a estos recién nacidos prematuros⁽⁸⁾.

Podemos concluir, respecto a la enterocolitis necrotizante, que esta es una patología frecuente y con un impacto significativo en la morbimortalidad de los recién nacidos prematuros. La suplementación con probióticos de forma preventiva ha demostrado disminuir la incidencia de enterocolitis necrotizante en recién nacidos < 34 semanas. La falta de evidencia y estudios específicos en menores de 1000 gramos y de 28 semanas obliga a ser prudentes en su uso en estos grupos de edad gestacional.

Bibliografía

1. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, Buzas JS. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012; 129: 1019-26.
2. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2020; 20: 344.
3. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986; 33: 179-201.
4. Janssen Lok M, Miyake H, Hock A, Daneman A, Pierro A, Offringa M. Value of abdominal ultrasound in management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2018; 34: 589-612.
5. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing enterocolitis. *Pediatr Rev*. 2017; 38: 552-9.
6. Gephart SM, Hanson C, Wetzel CM, Fleiner M, Umberger E, Martin L, et al. NEC-zero recommendations from scoping review of evidence to prevent and foster timely recognition of necrotizing enterocolitis. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017; 3: 23.
7. Patel AL, Panagos PG, Silvestri JM. Reducing incidence of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2017; 44: 683-700.
8. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 10: CD005496.
9. Poindexter B, AAP Committee on Fetus and Newborn. Use of probiotics in preterm infants. *Pediatrics*. 2021; 147: e2021051485
10. Underwood MA, Umberger E, Patel RM. Safety and efficacy of probiotic administration to preterm infants: ten common questions. *Pediatr Res*. 2020; 88(Suppl 1): 48-55.
11. Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, Shamir R; ESPGHAN Working Group for Probiotics, Prebiotics & Committee on Nutrition. Probiotics for preterm infants:

- A strain-specific systematic review and network meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67:103-22.
12. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B; McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. Probiotics reduce mortality and morbidity in preterm, low-birth-weight infants: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterology.* 2020; 159: 467-80.
 13. Dani C, Coviello C C, Corsini I I, Arena F, Antonelli A, Rossolini GM. Lactobacillus sepsis and probiotic therapy in newborns: two new cases and literature review. *AJP Rep.* 2016; 6: e25-9.

Empleo de probióticos en la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos

Alberto Corpa Alcalde¹, Luisa Díaz Pozo², Jimena Pérez Moreno²,
Mar Tolín Hernani²

¹Hospital Universitario de Burgos. Burgos. ²Sección de Gastroenterología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia: A. Corpa Alcalde (al.corpa.al@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):150-154

Caso clínico

Paciente de 18 meses que acude a urgencias por cuadro de fiebre de 24 horas de evolución (máxima de 39,2°C). La madre refiere que últimamente se frota mucho el oído izquierdo y que ha presentado dificultad para dormir, estando muy inquieta, con llanto y rechazo de la ingesta. Refiere también tos y rinorrea acuosa desde hace aproximadamente 1 semana. Ha tomado paracetamol, con escasa mejoría. Sin ambiente epidémico de interés. Acude a guardería.

Embarazo y periodo neonatal normal. Diversificación alimentaria sin incidencias, con desarrollo ponderoestatural y psicomotor normal. Calendario vacunal al día.

A la exploración física, triángulo de evaluación pediátrica estable. Peso: 12 kg. Buen estado general, colaboradora, eupneica sin signos de dificultad respiratoria. Fiebre de 38,4°C, normohidratada y normoperfundida. No adenopatías loco-regionales. Sin signos inflamatorios locales ni limitación o dolor a la movilidad cervical. Pulsos carotídeos simétricos. Auscultación cardíaca rítmica y sin soplos. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado y sin ruidos sobreañadidos. Abdomen blando, depresible y no doloroso a la palpación superficial ni profunda. Ruidos hidroaéreos presentes y sin alteraciones. No signos de irritación peritoneal. No masas ni megalias. Puño percusión renal bilateral negativas. Exploración otorrinolaringológica: con pabellón auricular sin signos inflamatorios ni otorrea. Signo del trago bilateral negativo. Otoscopia: conducto auditivo sin paredes edematosas ni signos de secreción. Membrana timpánica izquierda deslustrada, hiperémica y con abombamiento. No

signos de mastoiditis. Oído derecho con adecuado reflejo. Faringe y amígdalas sin alteraciones.

Diagnosticándose a la paciente de otitis media aguda izquierda, se pauta tratamiento con amoxicilina (vía oral a 80 mg/kg/día) cada 12 horas durante 10 días.

Tres días después de terminar el tratamiento, es traída de nuevo a urgencias por episodio de deposiciones diarreicas de 48 horas de evolución, acuosas y abundantes, sin sangre ni moco. Afebril. No náuseas ni vómitos. Buena tolerancia oral. A la exploración física presenta un triángulo de evaluación pediátrica de shock compensado. Constantes mantenidas: temperatura 36,9°C; tensión arterial 104/70 mmHg y frecuencia cardíaca 95 lpm. Peso: 11,9 kg. Está ligeramente decaída, con palidez de piel, mucosas pastosas, ojos con lágrimas, sin gradiente térmico de extremidades y pulsos periféricos simétricos. El abdomen es blando y no doloroso a la palpación, con ruidos hidroaéreos aumentados. En el resto del examen no se observan alteraciones significativas.

PREGUNTA 1: Tras la exposición del caso anterior, y la evolución de nuestra paciente nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Cuál es su principal sospecha diagnóstica?

- A. Gastroenteritis aguda bacteriana enteroinvasiva.
- B. Proceso relacionado con la otitis media aguda previamente tratada.
- C. Enfermedad celíaca.
- D. Diarrea asociada al tratamiento antibiótico.

Respuesta correcta: D

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) es aquella que se presenta durante la administración de un tratamiento antibiótico o hasta ocho semanas después, sin que se identifique otra causa evidente para la misma. En la mayor parte de los casos los síntomas aparecen entre 1 y 10 días después de la suspensión del tratamiento.

Prácticamente todos los antibióticos la pueden desencadenar, pero es más frecuente con el uso de fármacos de amplio espectro que incluyan actividad frente a bacterias anaerobias, como son las penicilinas, las cefalosporinas y la clindamicina. De hecho, la amoxicilina-clavulánico y la ampicilina son los antibióticos que mayor tasa de DAA presentan.

Se estima que la incidencia en población pediátrica es del 11%, siendo los menores de 2 años los más afectados (hasta el 18%). Sin embargo, la frecuencia varía dependiendo del antibiótico, la duración del tratamiento y la vía de administración del mismo.

Además, el espectro clínico es muy variable, desde casos leves, los mayoritarios; que remiten espontáneamente hasta otros más graves con deshidratación, mal estado general e incluso, megacolon tóxico.

PREGUNTA 2: Entonces nos planteamos, ¿cuáles son los mecanismos por los cuales los antibióticos pueden producir diarrea?

- A. Alteración de la microbiota intestinal.
- B. Acción procinética intrínseca de algunos antibióticos como la eritromicina.
- C. Colitis segmentaria por penicilinas.
- D. Todas las anteriores.

Respuesta correcta: D

El tracto gastrointestinal humano está colonizado por una comunidad microbiana rica y diversa dominada por anaerobios obligados pertenecientes a los *Phylum: Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y anaerobios facultativos del *Phylum Proteobacteria*. El huésped y su microbiota funcionan como una unidad que impide la invasión de potenciales patógenos.

La microbiota intestinal puede ser modificada por diversos factores tales como la edad, la zona geográfica, la alimentación, las condiciones de sanidad y el uso de medicamentos. Cuando la adaptación de la microbiota a los cambios en estos factores se produce de forma desequilibrada, lo que llamamos disbiosis, se originan variaciones y daño funcional a nivel de genes y proteínas que llevan eventualmente a una alteración en la interacción entre el sistema inmune y el epitelio intestinal, con alteraciones en los metabolitos intestinales.

Se ha demostrado que la disbiosis participa en la evolución y manifestación clínica de la enfermedad diarreaica, ya sea infecciosa o secundaria al uso de antibióticos. Los

antibióticos, en diferente medida, disminuyen la diversidad y abundancia de la microbiota intestinal; principalmente, incrementando las bacterias del filo *Proteobacteria* y disminuyendo las de *Bacteroidetes*. De esta forma, disminuyen el refuerzo de la barrera intestinal y la capacidad competitiva de las bacterias comensales, favoreciendo la pérdida de resistencia a la colonización de microorganismos patógenos. Incluso se ha visto que algunos de ellos pueden incrementar expresión de genes relacionados con la resistencia a los antibióticos. Además, eliminan la función metabólica de las bacterias anaerobias comensales, dando lugar a una disfunción epitelial e incremento de la carga osmótica en el intestino, lo que favorece la diarrea.

Esta disbiosis no es completamente reversible, pudiendo persistir varios meses después del tratamiento. El tiempo de recuperación parece ser distinto en función del fármaco empleado y eventualmente, dicho desequilibrio microbiano podría afectar al desarrollo y regulación del sistema inmune, incrementando el riesgo de enfermedades intestinales y relacionadas con la inmunidad.

PREGUNTA 3: Y entre estas diversas alteraciones... ¿Con qué enfermedades se ha relacionado la disbiosis en el período de lactante?

- A. Atopia y asma.
- B. Tendencia al sobrepeso y obesidad.
- C. Enfermedad celíaca y Diabetes tipo 1.
- D. Todas las anteriores.

Respuesta correcta: D

El desarrollo de la microbiota del lactante se ve influenciado por factores habituales para él como el contacto con la madre, el tipo de parto, la alimentación o el contacto con otros lactantes. Sin embargo, esta también puede verse modificada por otros agentes externos, como las enfermedades infecciosas y sus tratamientos.

Las alteraciones desbalanceadas del lactante pueden afectar a su futura salud. De hecho, recientemente se plantea una posible relación entre las modificaciones de la microbiota intestinal durante los primeros meses de vida y ciertas enfermedades del adulto, como la alergia y la obesidad. Faltan estudios para confirmar los posibles riesgos a largo plazo de la disbiosis pero parece que existe cierta asociación con distintas patologías relacionadas con el sistema inmune y el estímulo de los linfocitos Th2, como son la enfermedad celíaca, la diabetes tipo 1 o el asma.

Por el contrario, la suplementación con probióticos y prebióticos, tanto en la madre, durante el embarazo o la lactancia, como en el niño en los primeros meses de vida, no solo ha demostrado tolerancia y seguridad sino beneficios, tanto en la prevención como en el tratamiento de distintas enfermedades, como diarrea, infecciones respiratorias, enterocolitis necrotizante, dermatitis atópica, alergia, etc.

PREGUNTA 4: Si el uso de antibióticos tiene tanta repercusión en el equilibrio de nuestra microbiota... ¿Qué podríamos hacer para prevenir la diarrea asociada a antibióticos?

- A. Retirar la lactosa de la dieta durante el período de tratamiento antibiótico.
- B. Administrar probióticos, comenzando al inicio del tratamiento antibiótico.
- C. Administrar probióticos, pero solamente si ha habido antecedentes de diarrea por antibióticos.
- D. Administrar probióticos inactivados, para mejorar la seguridad del paciente.

Respuesta correcta: B

Los pilares básicos para el manejo de la DAA son las medidas de soporte y la interrupción del tratamiento antibiótico tan pronto como sea posible. Sin embargo, el uso de antibióticos afecta a nuestra microbiota intestinal, se manifieste o no en forma de diarrea, por lo que la necesidad de prevenir o limitar los efectos perjudiciales es un objetivo importante.

Existe evidencia científica, con calidad de evidencia moderada, del beneficio del uso de probióticos en la prevención del desarrollo de diarrea durante el tratamiento antibiótico. Los probióticos, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, son “Microorganismos vivos que, suministrados en cantidades adecuadas, promueven beneficios en la salud del organismo del huésped”. Actúan equilibrando la microbiota intestinal e inhibiendo el desarrollo de los microorganismos patógenos.

En 2012, Videlock y cols. publicaron un metaanálisis acerca del uso de probióticos en DAA, dentro de los cuales incluyeron 10 estudios pediátricos con una población de 1.246 niños. En los resultados se encontró una reducción del riesgo del 52% de desarrollar diarrea asociada a antibióticos con el uso de probióticos (RR: 0,48; IC 95%: 0,35-0,65) independientemente de la cepa usada y del tipo de antibiótico usado.

En 2015, Goldenberg y cols. publicaron un metaanálisis de la colaboración Cochrane, revisado en 2016 en el *Journal of the American Medical Association* (JAMA), analizando 23 estudios pediátricos con un total de 3938 participantes, en los que se usaron probióticos solos o en combinación. Los resultados mostraron que la incidencia de DAA en el grupo con probióticos fue del 8% (163/1992), comparado con el 19% en el grupo control (364/1906), que resulta en una reducción del riesgo del 54% (RR: 0,46; IC 95%: 0,35-0,61), con un número necesario a tratar (NNT) de 10 pacientes para prevenir un evento (IC 95%: 7-12).

En 2019, ese mismo grupo de trabajo actualizó la evidencia al respecto, recogiendo esta vez 33 estudios. Entre los probióticos evaluados incluyeron *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.*, solos o en combinación. Concluyeron que el tratamiento con probióticos reduce la incidencia de DAA con evidencia de certeza moderada; que

dosis altas de probiótico son más efectivas que dosis bajas, que el tratamiento con probióticos no presenta riesgo de efectos adversos graves y que, además de la reducción de la incidencia, también se asocia a una menor duración media de la diarrea, reduciendo la duración de la diarrea en casi un día. Por tanto, se puede recomendar su administración. El probiótico debe iniciarse al principio del tratamiento antibiótico y no cuando ya se ha desencadenado el cuadro de gastroenteritis aguda.

PREGUNTA 5: Pero con el amplio arsenal probiótico disponible en la actualidad... ¿Qué cepas han demostrado mayor eficacia en la prevención de la DAA?

- A. *L. rhamnosus* (LGG).
- B. *S. boulardii*.
- C. *B. infantis* y *B. bifidum*.
- D. A y B son correctas.

Respuesta correcta: D

La evidencia científica sobre probióticos es cepa-dependiente, es decir, los efectos beneficiosos descritos en un estudio para un preparado en una patología concreta se atribuyen a esa cepa específica, en esa dosis, duración de tratamiento y condiciones de empleo, y no se pueden extrapolar a otros organismos de la misma especie ni a otras indicaciones.

Esta evidencia se basa en ensayos clínicos controlados, en muchos casos analizados en metaanálisis y revisiones sistemáticas posteriores. Sin embargo, las dosis y duración de tratamiento utilizadas en los diferentes ensayos son distintas, y las conclusiones a las que llegan estos estudios se ven afectadas por estos sesgos. Asimismo, los efectos no pueden generalizarse a distintas poblaciones (niños, adultos, gestación, lactancia) ya que estos microorganismos pueden actuar de forma diferente en estos grupos, siendo más eficaces por ejemplo en la prevención de la diarrea en niños que en adultos.

En pediatría, hay evidencia de grado 1a y 1b para indicar el uso de probióticos en patologías como la diarrea infecciosa aguda, los trastornos intestinales funcionales, la prevención de enterocolitis necrotizante, la enfermedad inflamatoria intestinal y la diarrea asociada a antibióticos.

En cuanto a la DAA, en todas las investigaciones antes mencionadas las cepas de probióticos que demostraron más eficacia son *L. rhamnosus GG* y *S. boulardii*. Además, en diversos estudios se ha demostrado que *S. boulardii* es capaz de reducir la incidencia de diarrea asociada a *C. difficile* hasta en un 75%. De hecho, la ESPGHAN reafirmó que *L. rhamnosus GG* y *S. boulardii* son las cepas con mayor evidencia para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos; y, aunque no está claramente establecida la dosis necesaria, sugiere que el mayor efecto con *L. rhamnosus GG* en niños se logra con dosis altas (1-2 x 10¹⁰ UFC), haciendo una recomendación fuerte a favor de su uso para la prevención de diarrea asociada a antibióticos, con graduación de la calidad de la evidencia

Tabla 1.

Referencia	Año	Tipo de estudio	Cepas	Resultados
Vidlock et al. ⁽¹²⁾	2012	Metaanálisis	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>S. boulardii</i> <i>L. acidophilus</i> , <i>B. infantis</i> <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>L. plantarum</i> <i>B. longum</i> , <i>L. rhamnosus</i> y <i>L. plantarum</i>	RR diarrea 0,48; IC 95% (0,35-0,65)
Goldenberg et al. ⁽¹³⁾	2013	Revisión sistemática	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>S. boulardii</i>	RR diarrea 0,40; IC 95% (0,17-0,96)
Szajewska ⁽¹⁴⁾	2015	Revisión sistemática y metaanálisis	<i>S. boulardii</i>	RR diarrea 0,43; IC 95% (0,3-0,6)
Szajewska et al. ⁽¹⁶⁾	2015	Revisión sistemática y metaanálisis	<i>L. rhamnosus</i> GG	RR diarrea 0,48; IC 95% (0,26-0,89) NNT 8
Goldenberg et al.; Johnston B et al. ⁽¹⁵⁾	2015-2016	Revisión sistemática	<i>L. acidophilus</i> y <i>L. casei</i> <i>S. boulardii</i> <i>L. casei imunitas</i> , <i>L. bulgaricus</i> y <i>S. thermophilus</i> <i>C. butyricum</i> <i>L. plantarum</i> <i>Bifidobacterium</i> y <i>L. acidophilus</i> <i>L. acidophilus</i> , <i>bulgaricus</i> , <i>B. bifidum</i> y <i>S. thermophilus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. rhamnosus</i> GG	RR diarrea 0,46; IC 95% (0,35-0,61) NNT 10; IC 95% (7-12)
Lau et al. ⁽¹⁸⁾	2016	Revisión sistemática	<i>Lactobacillus</i> GG <i>S. boulardii</i>	RR diarrea 0,341; IC 95% (0,153-0,759)
Goldenberg et al.; Johnston B et al. ⁽¹⁷⁾	2019	Revisión Cochrane	<i>Bacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Lactobacilli</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>Leuconostoc cremoris</i> , <i>Saccharomyces</i> spp. o <i>Streptococcus</i> spp. solos o en combinación.	RR diarrea 0,45; IC 95%: (0,36-0,56); NNTB 9; IC 95% (7 -13)

Tabla 2.

Sociedad científica	Año	Cepas	Recomendaciones
ESPGHAN	2016-2019	<i>L. rhamnosus</i> GG Dosis altas (1-2 x 10 ¹⁰ UFC) <i>S. boulardii</i> . No dosis establecida 250-500 mg	Reducción Riesgo 52% RR diarrea: 0,48; IC 95%: 0,37-0,61 Nivel evidencia: moderado
Consenso Latinoamericano	2019	<i>Lactobacillus</i> GG <i>S. boulardii</i>	Recomendación 1B

moderada. En el caso de *S. boulardii*, se concluyó que no hay dosis establecida, pero no debe ser menor de 250 mg ni mayor de 500 mg en niños, haciendo una recomendación fuerte con una calidad de la evidencia moderada.

Esta misma sociedad recomienda valorar la necesidad de indicar o no el tratamiento con probiótico según las caracte-

rísticas del paciente y el tipo de antibiótico empleado. Además, si el preparado probiótico contiene bacterias sensibles al antibiótico que toma el paciente, se deberá separar la ingesta de uno y otro por lo menos dos horas.

En las tablas 1 y 2 se recopilan los resultados de los últimos estudios realizados al respecto, y las recomendaciones

realizadas por las sociedades de gastroenterología pediátrica al respecto.

De esta forma podemos concluir que existe suficiente evidencia científica como para recomendar el uso de probióticos como profilaxis de la diarrea asociada a antibióticos. La mayoría de los antibióticos son causa de disrupción de la microbiota colónica sobre todo los de amplio espectro que incluya acción anaerobia como clindamicina, cefalosporinas y las penicilinas. Aunque la dosis todavía no esté bien establecida en población pediátrica, las cepas *L. rhamnosus* y *S. boulardii* son las adecuadas.

Bibliografía

1. Abreu y Abreu AT. Rol de los probióticos en la diarrea asociada a antibióticos. *An Microbiota Probióticos Prebióticos*. 2021; 2: 116-7.
2. Cochrane. Probióticos para la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos en niños. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD004827/IBD_probioticos-para-la-prevencion-de-la-diarrea-asociada-los-antibioticos-en-ninos.
3. Fernandez N, Cardelle-Cobas A, Regal P, Cepeda A, Fente C. Primera guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2017; 9: 14-27.
4. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (12): CD004827.
5. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (5): CD006095.
6. Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49 Suppl 1: S37-45.
7. Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria SEFAC-SEPyP
8. Johnston BC, Goldenberg JZ, Parkin PC. Probiotics and the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and children. *JAMA*. 2016; 316: 1484-5.
9. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 583-90.
10. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016; 9: 27-37.
11. Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. 2018; 3: 1255-65.
12. Pham TA, Lawley TD. Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Curr Opin Microbiol*. 2014; 17: 67-74.
13. Reagan C, Shivaramaiah G, Honnavar P, Prasad V. Management of antibiotic associated diarrhea. *IRJGH*. 2019; 2: 1-6.
14. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62: 495-506.
15. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with metaanalysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42: 793-801.
16. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with metaanalysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42: 1149-57.
17. Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 22-6.
18. Valdovinos Díaz MA, Guarner Aguilar F. Microbiota y probióticos en gastroenterología. Permanyer; 2019.
19. Vidlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35: 1355-69.
20. Walkera AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol Res*. 2013; 69: 75-86.

Empleo de probióticos y enfermedades infecciosas

Eduardo Rodríguez Pascual, Carmen Miranda Cid, Laura Sánchez Barriopedro, Guillermo Álvarez Calatayud

Sección de Gastroenterología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia: E. Rodríguez Pascual (e.rodriguezp94@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):155-158

Caso clínico

Lactante de 16 meses de edad que acude a Urgencias por cuadro de fiebre de 38,5°C máximo y aumento de ritmo deposicional de 48 horas de evolución. Las deposiciones son acuosas, sin productos patológicos, en número de 4-6 diarias, comenzando con 4 vómitos en las últimas 12 horas, con tolerancia oral posterior disminuida. Refiere que su hermano de 3 años y su padre están con una clínica similar. Además, comenta que desde que ha comenzado la guardería, hace 4 meses encadena procesos febriles similares (una bronquiolitis que precisó ingreso, una otitis media aguda, una gastroenteritis y mucosidad nasal habitual)

En la exploración física se objetiva FC 120 lpm, PA: 95/62 mmHg, SatO₂ 97%, T^a: 37,4°C. Buen estado general (atento y activo). Palidez cutánea, con buena perfusión (relleno capilar inmediato). Ligeras sequedades de mucosas. Lágrima presente con el llanto. Auscultación cardiaca rítmica sin soplos. Auscultación pulmonar con buena entrada de aire simétrica, sin ruidos patológicos. Abdomen blando y depresible, sin signos de peritonismo.

PREGUNTA 1: ¿Qué patología sospecha y cuál sería su grado de deshidratación?

- A. Diarrea aguda enteroinvasiva. Escala Gorelick 2 puntos (deshidratación leve).
- B. Diarrea aguda probablemente viral. Escala Gorelick 1 (deshidratación leve).
- C. Diarrea aguda secundaria a intoxicación alimentaria. Escala de Gorelick 0 (Normohidratación).

- D. Diarrea aguda probablemente viral. Escala de Gorelick 3 (deshidratación moderada).
- E. Diarrea aguda asociada a antibióticos. Escala de Gorelick 2 (deshidratación leve).

Respuesta correcta: B

El paciente presenta una clínica compatible con Diarrea/Gastroenteritis aguda. La causa más frecuente de estos cuadros son las infecciones virales, principalmente en niños en primer año de guardería. Las deposiciones suelen ser acuosas, sin productos patológicos, pudiendo acompañarse de vómitos. Lo más importante, tanto en Urgencias como en Atención primaria es determinar el grado de deshidratación. Para ello disponemos de diversas escalas. Una de ellas es la escala de Gorelick (Tabla 1), que estima el grado de deshidratación con la presencia o ausencia de estos signos exploratorios.

PREGUNTA 2: ¿Qué actitud tomaría en Urgencias?

- A. Alta directa a domicilio, indicando rehidratación.
- B. Antiemético y rehidratación intravenosa.
- C. Antiemético y rehidratación oral.
- D. Antiemético, rehidratación oral y primera dosis de azitromicina oral.
- E. Probar tolerancia oral en Urgencias y alta a domicilio.

Respuesta correcta: C

Ante un cuadro de deshidratación leve en paciente con gastroenteritis aguda, con disponibilidad de vía oral, ésta será

Tabla 1. Escala de Gorelick.

Score Gorelick de deshidratación
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Elasticidad cutánea disminuida ✓ Relleno capilar enlentecido (>2 segundos) ✓ Deterioro de estado general ✓ Ausencia de lágrima ✓ Respiración anormal ✓ Mucosas secas ✓ Ojos hundidos ✓ Pulso radial anormal ✓ Taquicardia (>150 lpm) ✓ Diuresis disminuida
<i>Cada apartado se puntúa con 1 punto.</i>
GRADO DE DESHIDRATACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Leve: 1-2 • Moderada: 3-6 • Grave: 7-10

de primera elección, reservando la vía intravenosa para casos de deshidratación moderada/grave o en caso de no tolerancia de vía oral. En caso de gastroenteritis por *Campylobacter jejuni*, en caso de cumplir indicaciones, podría estar indicado el tratamiento antibiótico con macrólidos. En nuestro caso tenemos un paciente con una deshidratación leve, por lo que sería de elección realizar una pauta de rehidratación oral en Urgencias, con suero de rehidratación oral durante dos horas, completando el resto de pauta en domicilio en caso de buena tolerancia oral.

PREGUNTA 3: *Los padres del paciente acuden a su Pediatra de Atención Primaria preocupados, por si su hijo podría padecer algún trastorno del sistema inmune, solicitando un estudio del mismo. ¿Qué NO les diría a los padres acerca de la situación actual del paciente?*

- A. No objetivamos datos de alarma como para indicar comenzar estudio de inmunodeficiencia en este momento, explicando que lo más frecuente es que estos cuadros sean banales y autolimitados.
- B. Lo más probable es que estos cuadros sean virales debido al primer contacto con estos patógenos en la guardería, por lo que recomendaría desapuntar, por lo menos temporalmente a su hijo.
- C. Recomendaríamos el uso de alguna cepa probiótica para el tratamiento de estos episodios de diarrea aguda, ya que han demostrado evidencia clara a favor.
- D. Explicaríamos que algunas cepas probióticas podrían ayudar a prevenir estos cuadros, aunque la evidencia en este caso no es tan clara.

Tabla 2. Sospecha de inmunodeficiencia.

Datos de alarma
Cuatro o más otitis medias al año
Dos o más sinusitis graves al año
Dos o más meses con antibióticos con poco efecto, precisando su administración intravenosa para tratar infecciones
Dos o más neumonías en un año
Fallo de medro en lactante
Infecciones recurrentes de partes blandas o abscesos de órganos
Candidiasis oral o cutánea persistente después del año de edad
Dos o más infecciones de tejidos profundos
Historia familiar de inmunodeficiencia
Asociación con patología autoinmune y alérgica

- E. Algunas cepas probióticas también podrían ayudar a prevenir otras infecciones, tanto virales, como bacterianas.

Respuesta correcta: B

Las infecciones son la causa más frecuente de morbilidad en paciente pediátrico, principalmente en el paciente menor de 3 años. En la mayor parte de los casos son virales y autolimitadas, aunque pueden ser bacterianas (otitis media, neumonía, infección urinaria, etc.). Son la causa más frecuente de consulta en Urgencias y Atención Primaria, principalmente en septiembre (coincidiendo con el comienzo de guarderías) y meses invernales. Esto ocurre debido a un sistema inmune en periodo de maduración, unido a la primera exposición a nuevos patógenos. En caso de nuestro paciente no cumpliría criterios para sospecha de inmunodeficiencia, pudiendo padecer estos pacientes una media de 6-8 episodios anuales (Tabla 2), siendo causa de absentismo escolar, laboral por parte de los padres y de ansiedad de éstos último.

Dentro de las medidas preventivas, las más importantes son la vacunación acorde a calendario vacunal y otras como lavado de manos, no recomendaríamos a los padres desapuntar a su hijo de la guardería. En los últimos años se han empezado a utilizar algunas cepas probióticas para la prevención de enfermedades infecciosas en la infancia, aunque por el momento, en base a los estudios actuales, no se puede establecer una recomendación fuerte sobre su utilización para prevención de infecciones. Sin embargo, si han demostrado eficacia en el tratamiento de enfermedades infecciosas como la diarrea aguda viral.

PREGUNTA 4: Aparte de la diarrea aguda ¿en qué otras enfermedades infecciosas, estaría indicado la prevención o el tratamiento con probióticos?

- A. Cepas similares a las utilizadas para el tratamiento de diarrea aguda, podrían ser utilizadas para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos o diarrea del viajero.
- B. Aunque las indicaciones de erradicación de *Helicobacter pylori* en niños cada vez son menores, el uso de *L. rhamnosus* GG junto con tratamiento antibiótico erradicador podría ser eficaz.
- C. La disbiosis vaginal es factor de riesgo conocido de infecciones como vaginosis bacteriana o vulvovaginitis de distintas etiologías, pudiendo ser útil el tratamiento con distintas cepas probióticas junto con tratamiento antimicrobiano.
- D. Algunas cepas de *Lactobacillus* podrían tener una actividad bactericida contra bacterias como *E. coli*, *P. mirabilis*, *S. saprophyticus* o *K. pneumoniae*.
- E. Todas las respuestas son correctas.

Respuesta correcta: E

Existen varios estudios que han demostrado que el tratamiento con *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 son efectivos para el tratamiento de diarrea aguda en niños, al igual que para la prevención de diarrea asociada a antibióticos (más recientemente incorporados *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y la mezcla VSL#3).

También se ha estudiado el uso de probióticos en la prevención de la diarrea del viajero. Parece ser que ciertas cepas de *L. rhamnosus* GG, *S. boulardii* y la combinación de *L. acidophilus* + *L. bulgaricus* + *B. bifidum* + *S. termophilus* han demostrado eficacia en su prevención (Metaanálisis de McFarlad et al.), aunque son necesarios más estudios.

En el tratamiento de la infección por *H. pylori* los resultados son más dispares. Parece ser que cepas probióticas como *L. rhamnosus* GG, *S. boulardii* y *L. reuteri* DSM 17938 han demostrado eficacia en la erradicación de *H. pylori* asociada a tratamiento erradicador estándar. Otras cepas como *B. lactis* BB-12 y *L. acidophilus* LA-5 podrían ayudar a la erradicación.

Diversas infecciones vaginales podrían verse beneficiadas del uso de probióticos para su tratamiento, como la vaginosis bacteriana y la vulvovaginitis candidiásica y por *Trichomonas vaginalis*. En general distintas cepas de *Lactobacillus* podrían ser eficaces. En caso de vaginosis bacteriana cepas como *L. rhamnosus* GR-1 o *L. reuteri* RC-14 o *L. rhamnosus* Lc35. Para la vulvovaginitis candidiásica las cepas *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri* y *L. gasseri* son las más estudiadas, aunque las ya comentadas para la vaginosis bacteriana también podrían ser eficaces en el tratamiento de forma combinada con antimicrobianos y antifúngicos. Para el tratamiento de la ITU la evidencia es menor, pero parece ser que algunas cepas como *L. plantum* CECT8675 y CECT8677 presentan

actividad bactericida frente a los principales patógenos de la infección del tracto urinario.

PREGUNTA 5: En función de la evidencia científica, ¿les recomendaría a éstos padres algún tratamiento preventivo de enfermedades infecciosas con alguna cepa probiótica?

- A. Diversas cepas de *Lactobacillus* han demostrado fuerte evidencia en prevención de otitis media aguda en paciente pediátrico.
- B. Varias cepas de la levadura *S. boulardii* han demostrado efectividad en prevención de infecciones respiratorias.
- C. Se ha visto que el enriquecimiento de fórmulas lácteas con algunas cepas probiótica y/o prebióticos podría ser útil para prevención de diversas infecciones respiratorias.
- D. Recomendaría a los padres la utilización de fórmulas adaptadas enriquecidas alternadas con lactancia materna, ya que de forma combinada la efectividad aumenta.
- E. Ninguna es correcta.

Respuesta correcta: C

La utilización de algunas cepas probióticas podrían ser útiles en la prevención de infecciones respiratorias, de área ORL y gastrointestinales en la infancia, aunque no hay tan fuerte evidencia como en otros campos, como en el tratamiento de la gastroenteritis aguda o la prevención de diarrea asociada a antibioterapia.

Se podría recomendar cepas como *Lactobacillus fermentum* CETC5716 enriqueciendo diversas fórmulas lácteas ya que se ha objetivado en diversos estudios que disminuye el riesgo de infecciones respiratorias y gastrointestinales, siendo necesarios más estudios al respecto, no recomendando en ninguna circunstancia la sustitución de lactancia materna por alguna de estas fórmulas.

Bibliografía

- Benítez Maestre AM, de Miguel Durán F. Gastroenteritis aguda. *Pediatr Integral*. 2015; XIX: 51-7.
- García Herrero MA, Carreras J, Martino R. Patología ORL en el niño de guardería. En: Gómez Campderá JA, Jiménez L, Álvarez-Calatayud G (editores). *Patología aguda ORL en Pediatría*. Madrid: ENE; 2004. p. 607-15.
- García Herrero MA, Martino R, López G. Gastroenteritis aguda en el niño que acude a la guardería. En: Álvarez-Calatayud G, Mota F, Manrique I (editores). *Gastroenteritis aguda en Pediatría*. Barcelona: Edikamed; 2005. p. 161-6.
- Gurbindo MD. Infecciones recurrentes en el niño. Sospecha de inmunodeficiencia. En: Manrique I, Saavedra J, Gómez Campderá JA, Álvarez-Calatayud G (editores). *Guía de tratamiento de las Enfermedades Infecciosas en Urgencias Pediátricas*. Madrid: Drug Farma; 2010. p. 851-7.
- Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2: CD006895.

- Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, Vela F, Sánchez AR, Narbona E, et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 55-61.
- Malagón-Rojas JN, Manziari A, Salminen S. Postbiotics for preventing and treating common infectious diseases in children: A systematic review. *Nutrients.* 2020; 12: 389.
- Ruiz Contreras J. El niño con infecciones frecuentes. En: AEPAP, editor. Curso de actualización en Pediatría. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p. 19-22.
- Santos M, Pérez C. Uso de probióticos en la prevención y tratamiento de las enfermedades infecciosas. Efectos sobre el sistema inmunitario. Vacunas. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A (editores). Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2016. p. 271-80.
- Sapena J, Picó L, Morera M, Rivero M. Betaglucanos de *Pleurotus ostreatus* en la prevención de infecciones respiratorias recurrentes. *Acta Pediatr Esp.* 2015; 73: 186-93.
- Seoane Reula ME, de Arriba Méndez S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2019; 2: 415-35.
- Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC), Sociedad Española de Prebióticos y Probióticos (SEPyP). Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria SEFAC y SEPyP. 2018. Disponible en: https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-07/GUIA_PROBIOTICOS%20WEB.pdf

Microbiota y esclerosis múltiple

Carmen Guaza

Grupo de Neuroinmunología. Departamento de Neurobiología Funcional y de Sistemas. Instituto Cajal. CSIC. Madrid.

Correspondencia: cgjb@cajal.csic.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):159-162

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune degenerativa crónica y la patología desmielinizante inflamatoria más común del sistema nervioso central (SNC) en todo el mundo. Aunque la etiología de la enfermedad aún se desconoce, la EM podría desencadenarse en la periferia por células inmunes autorreactivas activadas que posteriormente se infiltran en el SNC o por algunos eventos intrínsecos del SNC (Noseworthy y cols., 2000). Tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa participan en la patogénesis de la EM. Así, las poblaciones proinflamatorias autorreactivas T helper (Th) 1 y Th17 son las principales células T CD4⁺ implicadas en esta enfermedad. Además, tanto la presencia de linfocitos T CD8⁺ autorreactivos en las lesiones del SNC y de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo obtenido de pacientes con EM, como el efecto patogénico de los autoanticuerpos sobre las vainas de mielina, destacan el papel clave de los linfocitos T y B CD8⁺ en esta enfermedad (Sospedra y Martin, 2016). Un hecho a destacar en el contexto de la EM es que la microbiota intestinal influye en las respuestas inmunitarias distantes de la superficie de la mucosa (Wang y Kasper, 2014). La investigación con ratones libres de gérmenes (GF) y la manipulación de determinadas poblaciones bacterianas ha revelado su papel fundamental en el entrenamiento y función del sistema inmunológico. La autoinmunidad aberrante del SNC surge como consecuencia de la pérdida de tolerancia inmunitaria a los autoantígenos del propio cerebro y se ha demostrado que la microbiota comensal afecta la autorreactividad de las células inmunitarias periféricas (Berer y Krishnamoorthy, 2012). En la actualidad, la microbiota intestinal se considera un nuevo factor de

riesgo, en el ámbito de la influencia ambiental, sobre la susceptibilidad a padecer enfermedades autoinmunes como la EM. Es razonable por tanto, considerar a la microbiota no solo como un importante modulador de la homeostasis inmunológica del huésped sino también como una posible diana terapéutica. De hecho, la biomedicina actual en Neurociencia está poniendo especial atención en la regulación de la microbiota debido, en parte, a los impresionantes avances en las tecnologías de metagenómica y metabolómica pero también debido al hecho de que bastantes enfermedades del SNC cursan con alteraciones en la microbiota intestinal, y muchos tratamientos farmacológicos, no solo los antibióticos, afectan nuestra microbiota comensal.

La microbiota intestinal y la coevolución humana durante milenios han definido el papel del microbioma en la propia fisiología del huésped en procesos como la obtención de energía de la dieta y la producción de vitaminas, o la educación y maduración del sistema inmunológico, la protección frente a agentes infecciosos manteniendo la integridad de la barrera intestinal, en la guía del desarrollo metabólico así como en la maduración del SNC (Wang y Kasper, 2014).

En la última década hemos sido testigos de la participación de la microbiota intestinal en procesos como el neurodesarrollo y la neurodegeneración. Las alteraciones de la microbiota intestinal se han relacionado con trastornos psiquiátricos como la depresión o los trastornos del espectro autista, con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer y con enfermedades autoinmunes como la EM (De la Fuente, 2021; Morais y cols., 2021).

La microbiota del tracto digestivo y el SNC están conectados a través de múltiples vías bidireccionales que involucran a

la señalización neural, endocrina e inmune, definiendo el término “eje intestino-cerebro”. A grandes rasgos, los mecanismos propuestos involucrados en esta comunicación, en la vía del intestino al cerebro incluyen: a) moléculas neuroactivas (GABA, triptófano, 5-HT, histamina, catecolaminas o acetilcolina) sintetizadas por microorganismos intestinales que pueden tener efectos sobre el sistema nervioso; b) productos derivados de la microbiota como patrones moleculares asociados a microbios (MAMP) o ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que modulan las respuestas inmunes del huésped; c) efectos directos e indirectos de la microbiota comensal sobre el epitelio intestinal, el sistema inmunológico de la mucosa local, el sistema nervioso entérico (ENS) y los nervios espinal y vago; d) citocinas y neurotransmisores procedentes de los sistemas anteriores que podrían influir en la función del SNC y en las respuestas neuroendocrinas y metabólicas; e) en la vía contraria: señales del SNC y del sistema neuroendocrino podrían alterar la composición de la microbiota comensal (De la Fuente, 2020).

Avances en el conocimiento sobre la relación de la microbiota intestinal con la esclerosis múltiple en modelos preclínicos y en pacientes con EM

La evidencia acumulada a día de hoy indica que la microbiota comensal puede estar implicada en el aumento de la incidencia de EM en los países desarrollados. Específicamente, las interacciones bidireccionales entre la microbiota intestinal, la barrera intestinal y el sistema inmunológico parecen tener especial relevancia en la fisiopatología de la EM. Las diferentes etapas y subtipos de EM están influenciadas por factores ambientales, siendo las más estudiadas, las formas de EM remitente recidivante (EMRR) en la que se manejan terapias actuales exitosas. La importancia de la microbiota intestinal en la EM se ha visto reforzada por los resultados obtenidos en modelos animales de la enfermedad. Los ratones libres de gérmenes (GF) son resistentes a la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) tanto inducida como espontánea como consecuencia de una reducida respuesta de células Th17 y de células B (Berer y cols., 2011). De manera similar, un amplio espectro de antibióticos orales reduce la gravedad de la EAE aumentando las células Tregs y la citocina anti-inflamatoria IL-10, reduciendo las citocinas proinflamatorias IFN- γ , TNF- α , IL-6 e IL-17, mientras que la recolonización de las poblaciones bacterianas restaura la susceptibilidad a desarrollar EAE (Ochoa-Repáraz, 2009). Por otro lado, se han descrito asociaciones de la EAE con especies comensales definidas que afectan el desarrollo y la gravedad de la enfermedad; así, la colonización de ratones GF con la bacteria segmentada filamentosa (SFB) que impulsa la expansión de la población de células Th17 y la acumulación de IL-17 en el intestino induce el desarrollo de EAE y promueve la expansión de células Th17 en la médula espinal de los ratones (Lee y

cols., 2011). De manera contraria, el papel terapéutico de los probióticos ha quedado demostrado en una variedad de modelos de EAE tras la administración oral de *Bacteroides fragilis* (polisacárido A); *Prevotella histicola*; especies diferentes de *Lactobacillus* (*L. paracasei* más *L. plantarum*; *L. Reuteri*; *L. helveticus*); *Clostridium* o probióticos multicepa. Además, en pacientes con EMRR se ha mostrado que la suplementación de los tratamientos habituales con probióticos modula la inmunidad al ejercer efectos antiinflamatorios (revisado en Calvo-Barreiro y cols., 2017). Debido a que en la EM la barrera hematoencefálica (BBB) está comprometida merece la pena resaltar que la integridad y función de las barreras biológicas cerebrales están también influenciadas por la microbiota intestinal.

Las infecciones virales, como el virus de Epstein-Barr (EBV9) o el virus del herpes humano 6 (HHV6), se han postulado como posibles desencadenantes de la EM. Dado que la microbiota intestinal puede afectar la respuesta inmunitaria frente a una infección viral, se destacan recientes estudios del Instituto Cajal del CSIC (Carrillo-Salinas y cols., 2017) en el modelo experimental de la encefalomiелitis murina por infección con el virus de Theiler (TMEV), un modelo de EM progresiva y un ejemplo único de cómo un patógeno inoculado en el cerebro causa inflamación, desmielinización, autoinmunidad y daño axonal. En este modelo, la infección intracraneal con TMEV altera la microbiota intestinal. En la vía contraria, la depleción de la microbiota mediante la ingesta oral de antibióticos modula las respuestas neuroinmunes al TMEV durante la fase aguda de la enfermedad. Profundizando en el estudio de los efectos de la recolonización de la microbiota después de la retirada de los antibióticos en presencia o ausencia de probióticos se constató que de manera similar a lo que ocurre en la EAE el cóctel de antibióticos previno la disfunción motora y limitó el daño de los axones, con una menor proporción de células T CD4⁺ y CD8⁺ en el SNC. No obstante, la recolonización de la microbiota intestinal empeoró la función motora y la integridad axonal, siendo esta modulada sin embargo, por el probiótico Vivomixx administrado por sonda intragástrica (Mestre y cols., 2019). De hecho, en posteriores estudios en el modelo viral, la administración oral de Vivomixx se asoció con una mayor abundancia de taxones como *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Tenericutes* y *TM7*. Ello se acompañó de una mejora de la discapacidad motora de los ratones mientras que en el SNC el probiótico redujo la microgliosis y la astrogliosis así como la infiltración de leucocitos aumentando la presencia de células B reguladoras. Vivomixx también disminuyó la expresión génica de IL-1 β e IL-6 y promovió la expresión de IL-10 en la médula espinal. Sin duda, uno de los hallazgos más interesantes del estudio se refiere al aumento de los niveles plasmáticos de butirato y acetato en los ratones tratados con Vivomixx, lo que contribuye a ampliar los efectos beneficiosos de los probióticos orales y el posible valor de los

mismos como tratamientos coadyuvantes a los tratamientos modificadores de la enfermedad que constituyen las terapias actuales para la EM (Mestre y cols., 2020).

En apoyo de este enfoque terapéutico, en el modelo de EAE un estudio reciente del Hospital Universitario Vall d'Hebron en Barcelona (Calvo-Barreiro y cols., 2020) demostró el efecto beneficioso de dos probióticos multiespecie comerciales: Lactibiane iki y Vivomixx, cuando se administran en la enfermedad ya establecida. Lactibiane iki mejoró el resultado clínico de la EAE de una manera dependiente de la dosis y disminuyó la desmielinización y la inflamación del SNC. Esta mejoría clínica se asoció a una inhibición de los mecanismos proinflamatorios y a la estimulación de los mecanismos inmunorreguladores en la periferia. Ambos probióticos modularon el número y el fenotipo de las células dendríticas (CD). Específicamente, Lactibiane iki promovió un fenotipo tolerogénico inmaduro de estas células que puede inducir directamente la tolerancia inmunológica, mientras que Vivomixx disminuyó el porcentaje de las CD que expresan moléculas co-estimuladoras. El análisis del microbioma intestinal reveló una composición del microbioma alterada en relación con la condición clínica y la progresión de la enfermedad. Se trata del primer ensayo preclínico que demuestra que un probiótico comercial tiene un efecto beneficioso que es dependiente de la dosis en ratones con EAE y uno de los pocos que demuestra un efecto terapéutico una vez que se ha establecido la enfermedad experimental. Debido a su disponibilidad comercial para ensayos clínicos, se están planificando más estudios para explorar su potencial terapéutico en pacientes con EM, dado además que se ha mostrado en el caso del Vivomixx su potencial antiinflamatorio en pacientes con EM.

La investigación de los últimos años sobre la microbiota en relación directa con la EM (Kadowaki y Quintana, 2020) nos muestra una serie de hallazgos que se resumen a continuación: a) los pacientes con EM muestran cambios en su microbiota intestinal respecto a individuos sanos, y estos cambios responden a tratamientos modificadores de la enfermedad específicos de la EM; b) el trasplante de microbiota fecal (TMF) de pacientes con EM a ratones GF exacerba la incidencia y severidad de la EAE comparado con el TMF de controles sanos; c) El TMF de microbiota intestinal de pares de gemelos monocigóticos con EM discordante, es decir un gemelo con EM y el otro sano, a ratones GF aumenta la incidencia de EAE en los ratones en consonancia con la discordancia, EM *versus* sano, observada en los gemelos (Berer y cols., 2017); d) los pacientes con EM muestran niveles reducidos de acetato, propionato y butirato en heces y en plasma cuando se comparan con individuos sanos lo que potencialmente indica un efecto protector de los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) en la EM; e) ensayos clínicos dirigidos a evaluar los efectos de la suplementación con propionato administrado a pacientes con EM en combinación

con su terapia habitual muestran una reducción en los brotes y en la atrofia cerebral en comparación con los pacientes que no reciben el propionato (Dusha y cols., 2020).

Aproximaciones farmacológicas basadas en la microbiota: Futuro en la esclerosis múltiple

A día de hoy se considera la EM como una enfermedad autoinmune con factores de riesgo de tipo ambiental, genético y epigenético. La microbiota intestinal es esencial para la tolerancia inmunológica y el entrenamiento del sistema inmunológico, creando una red en la que la microbiota o sus metabolitos interactúan con el huésped influyendo funciones no solo del sistema inmune, sino también de los sistemas endocrino y nervioso y por tanto, impactando la fisiología del individuo tanto en la salud como en la enfermedad; mientras, los microorganismos que constituyen la microbiota se protegen a sí mismos de las defensas inmunitarias del huésped. Como postula Kasper, el microbioma intestinal es el “órgano inmunitario adquirido” más grande que puede ser el nicho donde los factores de riesgo de la EM convergen e inciden en el curso de la enfermedad (Ertuk-Hasdemir y cols., 2021). De hecho, el estudio internacional del microbioma de la EM (<http://www.imsms.org>) está caracterizando la microbiota en pacientes con EM y sus posibles consecuencias en la patogénesis de esta patología desmielinizante y neurodegenerativa para sentar las bases de nuevas estrategias terapéuticas (Pröbstel y Baranzini, 2018).

Los enfoques utilizados en los modelos animales para demostrar la importancia de la microbiota en la patogénesis de la EM, es decir, el aislamiento de gérmenes o los antibióticos no son adecuados para la traslación clínica. Desde un punto de vista simplista, la existencia de cepas bacterianas con efectos beneficiosos en los modelos preclínicos, sugiere la posibilidad de considerar que promover las “bacterias buenas” y eliminar “las malas” mediante el uso de probióticos sería una estrategia terapéutica. Sin embargo, se requieren estudios traslacionales y clínicos cuidadosamente diseñados para determinar cómo se mantienen las alteraciones de la microbiota intestinal a lo largo del tiempo.

Aunque una gran variedad de estudios nos indican el papel beneficioso de múltiples cepas probióticas, todavía tenemos información limitada sobre cómo estos hallazgos pueden trasladarse a la clínica de la EM, ya que se requiere el establecimiento de protocolos específicos sobre la combinación y el uso de las cepas bacterianas adecuadas. Otras alternativas terapéuticas implican el trasplante fecal e incluso el uso de microorganismos no comensales con capacidad inmunoregulatoria, de prebióticos o considerar aspectos críticos relacionados con la dieta y nutrición. Queda todavía mucho por investigar especialmente en las formas progresivas de la EM, además de la necesidad de conocer más en detalle los mecanismos implicados en la realidad funcional de la relación microbiota intestinal-EM; pero es un campo

de investigación imparables cuyos frutos veremos, sin duda, en los próximos años.

Agradecimientos

Red Española de Esclerosis Múltiple (REEM: RD16/0015/0001 y RD16/0015/0021) y Esclerosis Múltiple España.

Bibliografía

- Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johnner C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 2011; 479: 538-41.
- Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, et al. Brain microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114: 10719-24.
- Berer K, Krishnamoorthy G. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? *Acta Neuropathol*. 2012; 123: 639-45.
- Calvo-Barreiro L, Eixart H, Montalbán X, Espejo C. Combined therapies to treat complex diseases: The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2018; 17: 165-74.
- Calvo-Barreiro L, Eixart H, Montalbán X, Espejo C, Ponce-Alonso M, Castillo M, et al. A commercial probiotic induces tolerogenic and reduces pathogenic responses in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cells*. 2020; 9: 906.
- Carrillo-Salinas FJ, Mestre L, Mecha M, Feliú A, Del Campo R, Villarrubia N, et al. Gut dysbiosis and neuroimmune responses to brain infection with Theiler's murine encephalomyelitis virus. *Sci Rep*. 2017; 14: 44377.
- De la Fuente M. Microbiota intestino-cerebro. *An Microb Prob Preb*. 2020; 1: 47-53.
- 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*. 2021; 81: 1345-60.
- Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S, Yissachar N, Stangl GI, Eilers E, et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism. *Cell*. 2020; 180: 1067-80.
- Ertuk-Hasdemir D, Ochoa-Repáraz J, Kasper DL, Kasper LH. Exploring the Gut-Brain axis for the control of CNS inflammatory demyelination: Immunomodulation by *Bacteroides Fragilis* polysaccharide A. *Frontiers Immunol*. 2021; 12: 662807.
- Kadowaki A, Quintana FJ. The Gut-CNS axis in multiple sclerosis. *Trend Neurosci*. 2020; 43: 622-34.
- Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 4615-22.
- Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Mecha M, Feliú A, Espejo C, Álvarez-Cermeño JC, et al. Manipulation of gut microbiota influences immune responses, axon preservation, and motor disability in a model of progressive multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2019; 10: 1374.
- Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Feliú A, Mecha M, Alonso G, Espejo C, et al. How oral probiotics affect the severity of an experimental model of progressive multiple sclerosis? Bringing commensal bacteria into the neurodegenerative process. *Gut Microbes*. 2020; 12: 1813532.
- Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. The brain-microbiota gut axis in behavior and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19: 241-55.
- Noseworthy JH, Luchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 938-52.
- Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, Burroughs, AR, Haque-Begum FS, Kasper LH. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2009; 183: 6041-50.
- Pröbstel AK, Baranzini SE. The role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards the characterization of the "MS Microbiome". *Neurotherapeutics*. 2018; 15: 126-34.
- Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2016; 36: 115-27.
- Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun*. 2014; 38: 1-12.

Los probióticos mejoran la funcionalidad del timo en malnutrición y en adultos mayores

C. Maldonado^{1,2}, F. Balcells¹, S.I. Cazorla^{1,2}, I. Novotny¹, M.J. Martínez Monteros¹, G. Perdigón^{1,2}

¹Centro de Referencias para Lactobacilos (CERELA). Tucumán, Argentina. ²Facultad de Bioquímica Química y Farmacia Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Argentina.

Correspondencia: G. Perdigón (perdigon@cerela.org.ar)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):163-164

Resumen

Introducción

La administración de probióticos en un huésped sano induce una red de señales con activación de las células epiteliales de intestino y de las células inmunes asociadas a la lámina propia. Como consecuencia de esa activación, se activa la inmunidad innata con incremento de la liberación de citoquinas que activan la inmunidad adaptativa a nivel de mucosas y la respuesta inmune sistémica. Un desbalance energético y calórico, como ocurre en los procesos de malnutrición, tiene efecto directo sobre el sistema inmune (SI). El papel de los probióticos especialmente de las bacterias lácticas, para mejorar el estado de salud del huésped, ha sido ampliamente estudiado. Existen numerosas publicaciones que muestran el efecto positivo de los probióticos en la regulación de la inmunidad local y sistémica. Sin embargo, no hay estudios del efecto de los probióticos sobre un órgano clave en la respuesta inmune como es el timo, involucrado en la producción de LT inmunocompetentes indispensables para la inducción y regulación de la respuesta inmune.

Objetivo

Considerando que los probióticos mejoran el ecosistema intestinal, nos focalizamos en el presente estudio en analizar la influencia que una bacteria probiótica o su pared celular

tiene sobre el timo, en procesos de malnutrición (desnutrición y obesidad) y en vejez, condiciones en las cuales se sabe que existe una involución tímica.

Materiales y métodos

El estudio fue realizado en ratones BALB/c. Se utilizaron un modelo de desnutrición leve con un 25% de disminución del peso corporal; y un modelo de obesidad con un incremento en el peso corporal del 30% debido a una dieta rica en grasas 43.4% y azúcares 13.2%. Para el estudio de vejez se evaluaron ratones de diferentes edades desde los 28 días hasta los 180 días. En todos los grupos etarios, los ratones fueron agrupados en subgrupos de acuerdo al suplemento dietario recibido. Se empleó como probiótico *Lactobacillus casei* CRL431 en suspensión en el agua de bebida (1×10^8 UFC/ml) durante todo el tiempo que duró la experiencia. Alternativamente, ratones recibieron por vía oral la pared celular purificada de *L. casei* CRL431 (8 µg/ml). Los ratones fueron sacrificados a los 28, 45, 90 y 180 días y se extrajo sangre, intestino, macrófagos peritoneales y de bazo, fluido intestinal y timo. Se realizaron cultivos celulares primarios de macrófagos peritoneales y de bazo aislados a partir de ratones pertenecientes a los diferentes grupos etarios antes mencionados. Se realizaron estudios histológicos de intestino, timo, determinación de los perfiles de citoquinas en suero, fluido intestinal y sobrenadante de cultivos primarios de macrófagos.

Resultados

A nivel de intestino en todos los casos se observó una mejora histológica en la longitud y estructura de las vellosidades intestinales con respecto al control normal. En el fluido intestinal en el grupo obeso y envejecido (180 días) se observó un aumento de las interleuquinas: IL-6, TNF- α e IL-12, mientras que en los ratones tratados con el probiótico o con la pared celular, estos valores tendieron a normalizarse con aumento de IL-10. Con relación al timo junto a la mejora histológica se observó un incremento de los linfocitos doble positivos CD4⁺/CD8⁺ en obesos y en ratones envejecidos, en detrimento de los CD⁻/CD8⁻. En obesidad y vejez se observa en timo, una disminución de linfocitos TCD4⁺ y dobles negativos CD4⁻CD8⁻, que se normalizan con la administración del probiótico. Por otro lado, en dichos trastornos se observa un aumento de LTC8⁺ y dobles positivos CD4⁺CD8⁺, en este punto la administración del probiótico mantuvo elevados los niveles de LTC8⁺. Con relación a la

producción de citoquinas por timocitos se observó que en los ratones obesos aumentan los niveles de las citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-12 y TNF- α), aunque también se observan valores altos de IL-10. Sin embargo, la IL-3 y el IFN- γ se encuentran muy disminuidos. Todos estos valores se normalizan en ratones alimentados con el probiótico o su pared celular, manteniendo siempre niveles altos de IL-10. En la vejez se observa algo similar, aumento de citoquinas proinflamatorias a medida que los ratones son más viejos. Si bien la administración del probiótico o su pared celular en ratones viejos tiende a normalizar estos valores, el efecto es menos evidente.

Conclusiones

Demostramos la importancia e influencia de la administración oral de un probiótico o su pared celular en el eje intestino –sistema inmune– timo, incrementando su funcionalidad, lo que implica una mejor calidad de vida.

Microbiota y antibioterapia

Aldo Maruy Saito

Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Correspondencia: aldo.maruy@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):165-169

Introducción

La “teoría microbiana de la enfermedad” se la debemos Louis Pasteur, quien a mediados del siglo XIX elaboró las bases de lo que posteriormente sería la terapia con antibióticos. Mientras estudiaba los procesos de putrefacción y fermentación de animales y vegetales, demostró que se trataban de procesos biológicos protagonizados por hongos, levaduras y bacterias presentes en el aire. Por lo que Pasteur postuló que estos mismos gérmenes podrían tener un papel en el origen de enfermedades de los seres humanos.

No fue hasta alrededor de 1928 cuando Fleming descubre la penicilina y cambia la historia de la medicina, sin embargo, recién en 1941, luego que Selman Waksman, descubre la estreptomycinina, es cuando se propone la utilización del término “antibiótico” para referirse a este grupo de sustancias con propiedades antibacterianas

En los años comprendidos entre 1940 y 1980, se desarrollaron la mayoría de los antibióticos incluyendo las fluoroquinolonas (por ejemplo, la ciprofloxacina) aminoglucósidos (por ejemplo, tobramicina), β -lactámicos (por ejemplo, penicilina cefalosporina y carbapenem), polimixinas (por ejemplo, colistina) tetraciclinas, macrólidos (por ejemplo, eritromicina) y glucopéptidos (por ejemplo, la vancomicina). Sin embargo, en la década de 1980, las empresas farmacéuticas empezaron a perder interés en este campo, reduciendo las inversiones en el descubrimiento y el desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos. Aunque parezca increíble, a excepción de tres nuevos antibióticos que se crearon entre 2005 y 2018, no se ha desarrollado ningún otro medicamento antimicrobiano desde entonces.

Como predijo Alexander Fleming, el mal uso de los antibióticos, como la automedicación y su uso indiscriminado e

inapropiado han traído consigo graves consecuencias sociales, económicas y sanitarias, incluida la resistencia a los antimicrobianos.

Entre los años 1940 y 1990, se informó de la existencia de mecanismos de resistencia a las β -lactamasas y a otras clases de antibióticos y, a finales de la década de 1990, la propagación del *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM) se convirtió en una amenaza importante, junto con la aparición de resistencia de las *Enterobacteriaceae* al carbapenem. La resistencia a los antimicrobianos es un problema complejo y un reto importante. Según el Centro de Dinámica, Economía y Política de las Enfermedades (CDEPE), las bacterias resistentes a los antibióticos son más frecuentes en el entorno hospitalario, producen innumerables muertes innecesarias y cuestan miles de millones de dólares en todo el mundo. Se prevé que, si no se toman medidas, la propagación de la resistencia aumentará y la gente empezará a morir de infecciones no complicadas, ya que, el mal uso de los antibióticos disponibles es uno de los principales factores que llevan a las bacterias a desarrollar resistencia; por lo tanto, las posibilidades de utilizar estos fármacos en el futuro disminuirán considerablemente.

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una amenaza para la salud y el desarrollo mundiales. Requiere medidas multisectoriales urgentes para poder lograr los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS).

La OMS ha declarado que la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad.

Para las infecciones bacterianas comunes –como las infecciones urinarias, la septicemia, las infecciones de transmisión sexual y algunas formas de diarrea– se han observado en todo

el mundo tasas elevadas de resistencia a los antibióticos utilizados habitualmente en los tratamientos, lo que indica que se están agotando los antibióticos eficaces. Por ejemplo, la tasa de resistencia al ciprofloxacino, utilizado habitualmente para tratar infecciones urinarias, oscilaba desde el 8,4% al 92,9% para *Escherichia coli* y del 4,1% al 79,4% para *Klebsiella pneumoniae* en los países que presentaron datos al Sistema Mundial de vigilancia de la Resistencia al uso de los Antimicrobianos (GLASS).

Staphylococcus aureus es parte de nuestra microbiota cutánea y es también causa habitual de infecciones tanto en la comunidad como en los centros de atención de salud. Los pacientes con infecciones por *S. aureus* resistente a la metilina (SARM) tienen una probabilidad de morir un 64% mayor que los pacientes con infecciones farmacosensibles.

En 2019 se incluyó en el marco de seguimiento de los ODS un nuevo indicador sobre la RAM. Mediante este indicador se efectúa el seguimiento de la frecuencia de las septicemias debidas a dos patógenos farmacoresistentes concretos: *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM) y *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación (3GC). Ese mismo año 25 países, territorios y zonas presentaron datos al GLASS sobre septicemias debidas al SARM y 49 países presentaron datos sobre septicemias debidas a *E. coli*. Si bien los datos todavía no son representativos en el ámbito nacional, la tasa mediana observada para *S. aureus* resistente a la metilina fue del 12,11% (recorrido intercuartílico (RIC) 6,4-26,4) y para la de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación fue del 36,0% (RIC 15,2-63,0).

En este contexto, el plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos estableció cinco estrategias que deberían adoptarse. Entre ellas se encuentran: “1) mejorar la concientización y la comprensión de la resistencia a los antimicrobianos; 2) reforzar la vigilancia y la investigación; 3) reducir la incidencia de las infecciones; 4) optimizar el uso de los medicamentos antimicrobianos; y 5) garantizar inversiones sostenibles en materia de resistencia a los antimicrobianos”.

Además, la OMS ha tomado varias iniciativas para reducir la resistencia a los antimicrobianos mediante acciones concertadas en la agricultura la salud animal y, sobre todo, la salud humana. Asimismo, actualmente existe una necesidad urgente de una nueva generación de antimicrobianos que sean más eficaces y capaces de minimizar la resistencia bacteriana, según la lista de patógenos prioritarios de la OMS.

Finalmente, las nuevas terapias antimicrobianas deben tener como objetivo reducir los efectos adversos asociados a los antibióticos.

Trastornos asociados al uso de antibióticos

La salud de un individuo depende de diversos factores: de su biología (genética, desarrollo, envejecimiento), estilo

de vida (alimentación, ejercicio, consumo de fármacos, hábitos tóxicos, etc.), medio ambiente (factores externos físicos, químicos, biológicos, psicosociales, socioculturales, etc.) y del sistema sanitario que le atiende (utilización de servicios, eficacia, eficiencia, etc.). Recientemente se ha determinado que la microbiota tiene implicancias, de un modo u otro, en muchas de esas variables. En concreto, la investigación experimental y clínica de la última década ha subrayado el impacto funcional de las comunidades microbianas que habitan el intestino del ser humano. Cada vez estamos más convencidos que la microbiota intestinal juega un papel relevante en la salud y en la enfermedad, tomando relevancia y vigencia el muy conocido dicho “Todas las enfermedades empiezan en el intestino” del célebre Hipócrates.

La capacidad de los antimicrobianos de alterar la comunidad microbiana se ha observado desde que los antimicrobianos se empezaron a comercializar. En 1950, se observó que la terramicina interfería drásticamente en la microbiota intestinal de los pacientes sometidos a cirugía intestinal. Desde entonces, muchos estudios han intentado dilucidar los cambios en la microbiota intestinal causados por la administración de antibióticos, si pueden causar cambios transitorios, o provocar modificaciones permanentes. Estos factores pueden estar correlacionados principalmente con el espectro del antibiótico, el tiempo de exposición, la dosis y las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como con las vías de administración.

Diversos estudios han demostrado que cuanto mayor es la diversidad, mayor es la salud intestinal, y que la diversidad es menor en condiciones de enfermedad. La disbiosis intestinal inducida por antibióticos y factores ambientales puede desencadenar diferentes enfermedades como la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la depresión y la enfermedad de Parkinson, entre otras.

La colonización de la microbiota intestinal comienza desde la vía intrauterina por factores maternos (gingivitis) y de la placenta y, más tarde, por factores neonatales, incluyendo el modo de nacimiento, la lactancia materna o la fórmula, así como uso de antibióticos y otros factores de la infancia. Algunos estudios han demostrado que las intervenciones antimicrobianas en esta etapa pueden considerarse un factor determinante para generar daños permanentes en el ecosistema microbiano a lo largo de la vida. En este contexto la exposición a los antibióticos en el embarazo, en neonatos y niños se ha asociado con asma, alergias, enfermedades metabólicas, y cambios en la adiposidad infantil.

Por otro lado, la microbiota intestinal humana también puede actuar como reservorio de genes de resistencia antimicrobiana (GRA). Los GRA pueden ser transferidos de los comensales a los patógenos mediante la transferencia de genes horizontales, y varios estudios han informado de que la leche materna puede ser un reservorio de estos GRA, tras el

uso de antibióticos en el embarazo y durante el parto. Como resultado, la microbiota infantil adquiere con el tiempo este resistoma y puede propagarse en su microbiota intestinal en la primera infancia.

Se han encontrado genes de resistencia a 50 clases de antibióticos en la microbiota de personas de diferentes países. Los más prevalentes son los genes de resistencia de los antibióticos de uso común que también están aprobados para su uso en animales, como la bacitracina, la tetraciclina y las cefalosporinas. Así mismo se observó que los sujetos tratados con antibióticos a corto plazo tenían una composición del resistoma alterada. Había una alteración en los genotipos de las cepas dominantes específicas del individuo, y se observó un aumento en el número medio de copias de los GRA.

Tras la administración a corto plazo de amoxicilina-clavulánico en sujetos sanos, se produjo un aumento significativo de la proporción de *Enterobacteriaceae* y *Bacteroidaceae*. Sin embargo, la recuperación de la composición de la comunidad bacteriana intestinal y su resistoma casi basal se observó una semana después de interrumpir el tratamiento.

En otro estudio se observó que tras 4 días de intervención con un cóctel de antibióticos (meropenem, gentamicina y vancomicina) la microbiota se alteraba, hubo proliferación de Enterobacterias, *Enterococcus faecalis* y *Fusobacterium nucleatum*, y disminución de especies de *Bifidobacterium*. Sin embargo, la composición de la microbiota intestinal se restableció aproximadamente 1,5 meses después. Estos datos demostraron que la microbiota intestinal era resistente ante una exposición a corto plazo a antibióticos de amplio espectro y que el transporte de genes de resistencia parecería estar implicado en este proceso de modulación.

Por otro lado, ciprofloxacina durante 5 días alteró la diversidad y la composición de la microbiota. En este caso la restauración fue incompleta, no hubo recuperación de *Bacteroides dorei*, *Akkermansia muciniphila*, y *Roseburia* spp. Los tratamientos con vancomicina por 2 semanas mostraron aumento de bacterias del género *Klebsiella* y *Escherichia/Shigella*.

Estos estudios han demostrado que la microbiota de cada individuo responde diferente, algunos tienen una microbiota resiliente y otros adoptan el estado estable intermedio llamado disbiosis.

La disbiosis es una condición caracterizada por un desequilibrio irreversible de la homeostasis intestinal a través de cambios en la microbiota intestinal, los genes, los metabolitos y, en consecuencia, la activación del sistema inmunitario en las células epiteliales intestinales. La disbiosis generalmente se caracteriza por una o más condiciones, incluyendo la proliferación de patógenos, así como de comensales y pérdida de diversidad.

A menudo la disbiosis, da lugar a una diarrea asociada a los antibióticos, causada principalmente por *C. difficile*. Principalmente la clindamicina, las cefalosporinas y las fluo-

roquinolonas. En cambio, las tetraciclinas, los macrólidos, la penicilina las sulfonamidas y el trimetoprim están menos correlacionados con esta infección. Según algunos estudios, es posible correlacionar los efectos de diferentes clases de antibióticos en la microbiota. Por ejemplo, las lincosamidas (clindamicina) se correlacionan con el aumento de los genes de resistencia en la microbiota intestinal y la disminución en la diversidad de Bacteroides. Los β -lactámicos (penicilina, amoxicilina, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas) parecen disminuir la riqueza bacteriana total de Actinobacterias y Firmicutes y aumentan las Proteobacterias y Bacteroidetes. Los macrólidos (claritromicina, azitromicina y eritromicina) se correlacionan con la disminución de Actinobacterias (incluyendo *Bifidobacterium*), Firmicutes (principalmente *Lactobacilli*), y la diversidad bacteriana total y un aumento de Proteobacterias y Bacteroidetes. Los glucopéptidos (vancomicina) parecen reducir la diversidad de bacterias y Firmicutes pero aumentan las Proteobacterias. Por último, las fluoroquinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina) disminuyen la diversidad de bacterias y anaerobios facultativos, bacterias anaerobias Gram-negativas y Gram-positivas, pero aumentan las bacterias Gram-positivas aerobias. En una reciente revisión sistemática que evaluó los efectos de antibióticos en la microbiota intestinal, se demostró que los antibióticos con los cambios más duraderos eran la clindamicina (dos años), la ciprofloxacina (un año) y el metronidazol y la claritromicina (cuatro años). Además, los antibióticos asociados con el aumento de Entobacterobacteriae son los glucopéptidos, macrólidos, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, quinolonas, fosfomicina, clindamicina, cefalosporinas, y la tigeciclina. Así, la mayoría de los antibióticos están relacionados con una de las causas de disbiosis, caracterizada en este caso, por la pérdida de diversidad, el aumento de la proporción de bacterias potencialmente patógenas y un desequilibrio en la proporción de los filos más frecuentes como Bacteroidetes y los Firmicutes (alrededor del 90% del total), seguidos de Actinobacterias, Proteobacterias y Verrucomicrobia, en menor medida.

En resumen, se puede considerar que muchos antibióticos per se, así como su uso inadecuado, pueden generar disbiosis en general a través del aumento de Proteobacterias, previamente descritas como potencialmente patógenas, así como por reducción de la proporción de bacterias beneficiosas y protectoras para el huésped, incluyendo Actinobacterias y Bacteroidetes.

Aunque muchos estudios proporcionan una idea de cómo restaurar la microbiota intestinal tras las alteraciones, destacamos la emergente la necesidad de estudiar la interacción microbiana para comprender mejor el ecosistema intestinal y perfeccionar el enfoque terapéutico para minimizar los impactos sobre la microbiota intestinal, especialmente cuando los antimicrobianos son necesarios.

Enfoques antimicrobianos no tradicionales

Dadas las crecientes consecuencias del uso de antimicrobianos, incluidos los mecanismos de resistencia a estos y los daños de la salud del huésped debido a los cambios en la microbiota intestinal, nuevos alcances en el tratamiento de las infecciones bacterianas, son necesarios para eliminar exclusivamente el agente patógeno de la infección, preservando la microbiota nativa. Entre las moléculas actualmente estudiadas para este fin están los agentes tradicionales que actúan directamente (antibióticos tradicionales con actividad bacteriostática o bactericida específica), los fagos o la terapia derivada de los mismos, proteínas y terapias moduladoras de la microbiota, vacunas antibacterianas, anticuerpos y conjugados anticuerpo-fármaco, agentes anti virulentos que mejoran otros agentes, fármacos reutilizados de los fármacos aprobados, refuerzos que mejoran o transforman otros agentes, e inmunomoduladores. Además, los probióticos, trasplante de microbiota fecal (TMF), antibióticos selectivos de patógenos, antibióticos de espectro corto, antibióticos nucleósidos y sistemas basados en ácidos nucleicos y péptidos.

Terapia de fagos o derivada de fagos

El uso de la terapia con fagos se ha debatido recientemente como una estrategia contra el desarrollo de la resistencia bacteriana. Los fagos son virus que infectan exclusivamente a las bacterias y ejercen una actividad bactericida. Entre los fagos estudiados, los fagos obligatoriamente líticos (virulentos) parecen ser los mejores candidatos como agentes antibacterianos o como adyuvante de un antibiótico para controlar enfermedades infecciosas. Los estudios han demostrado los efectos positivos de la terapia de fagos contra varias cepas bacterianas, como *Pseudomonas aeruginosa*, *A. baumannii* y *E. coli*. Los bacteriófagos también pueden para tratar la disbiosis intestinal, actuando en la remodelación de la microbiota y el restablecimiento de la homeostasis intestinal. Además, la terapia con fagos parece tener potencial terapéutico contra *C. difficile* a través de actividades bactericidas y la inhibición de la biopelícula. Sin embargo, aún quedan muchas cuestiones por resolver.

Terapias de modulación de la microbiota

Trasplante de microbiota fecal (TMF) y los probióticos. Dada la importancia de la microbiota intestinal en la salud humana, la manipulación del microbioma para prevenir y tratar las infecciones se está convirtiendo en una alternativa viable para los científicos. Hasta ahora, el mejor resultado encontrado con estas terapias es contra las infecciones por *C. difficile*. Las estrategias se basan en la prevención a través de probióticos que también pueden ser utilizados indistintamente con antibióticos para minimizar el daño a la microbiota o TMF que puede ser de microbiota autóloga o de donantes antes del tratamiento con antibióticos.

Hay publicaciones sobre la utilidad de algunos probióticos. Ciertas especies de Lactobacilos, *Saccharomyces boulardii* y el VSL # 3 (4 cepas de Lactobacilos –*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, y *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus*–, 3 cepas de Bifidobacterias –*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium infantis*– y una de Estreptococo –*Streptococcus salivarius subspecies thermophilus*–), tienen reportes de éxito en la restauración del equilibrio de la microbiota intestinal.

Anticuerpos, conjugados anticuerpo-fármaco y vacunas antibacterianas

Otra alternativa a los antibióticos son las vacunas. Las vacunas se utilizan de forma profiláctica para reducir sustancialmente la incidencia de las infecciones e, indirectamente, el uso de antibióticos.

Hasta la fecha, se han realizado ensayos preclínicos con *S. aureus*, *Acinetobacter* spp. *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella* spp. También se están estudiando vacunas multivalentes y/o multigénicas contra grupos de bacterias. Sin embargo, la fiabilidad de los modelos preclínicos de los modelos preclínicos y su viabilidad poco clara suponen un reto para desarrollo de vacunas en este campo.

Antibióticos nucleósidos

Los nucleósidos son sustancias microbianas naturales derivadas de nucleótidos y nucleósidos y, por lo general, presentan propiedades antibacterianas, antivirales antitumorales, inmunosupresoras e inmunoestimuladoras. Algunos estudios ya han informado de la actividad de antibióticos basados en nucleósidos contra *P. aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *S. aureus* resistente a la metilina (MRSA) y *Enterococo* resistente a la vancomicina. Además, análogos de los nucleósidos pueden utilizarse como terapias antibacterianas, en sinergia con otros antimicrobianos, y se ha demostrado que inhiben la virulencia de las bacterias, así como la formación de biofilm. Sin embargo, sus efectos en la microbiota intestinal son todavía poco conocidos.

Péptidos antimicrobianos sintéticos (PAMs) o naturales

Estas moléculas presentan algunas ventajas, como una actividad de amplio espectro, alta especificidad, propiedades de penetración en los tejidos y baja inmunogenicidad. Hasta la fecha, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado siete PAMs (FDA), pero la mayoría de ellos se utilizan para tratar infecciones tópicas, ya que algunos todavía pueden mostrar inestabilidad, baja absorción y toxicidad. La microbiota intestinal es capaz de producir PAM de forma natural, y parece ser una estrategia preventiva contra varias enfermedades incluyendo lectinas de tipo C, catelicidinas y defensinas para proteger al huésped contra los patógenos. Un estudio reportó que las bacteriocinas de

clase II producidas por las bacterias lácticas (BL) tienen propiedades inhibitorias contra las bacterias intestinales patógenas, incluidas: *Enterococcaceae* (garvicina ML), *Staphylococcus* (enterocinas) y *Clostridium* (plantaricinas). Estos PAM mostraron cambios beneficiosos para el huésped sin dañar la microbiota intestinal. Se ha observado que la frecuencia relativa de genes de resistencia a los PAM en la microbiota es 4,8 veces menor que esta misma frecuencia relativa para los antibióticos. Sobre la base de estas pruebas preliminares, el tratamiento de las infecciones con PAMs puede ser una alternativa positiva contra infecciones y puede minimizar la propagación de los mecanismos de resistencia en la microbiota intestinal. No obstante, se necesitan más estudios.

Antibióticos selectivos de patógenos

El desarrollo de antibióticos selectivos de patógenos es un reto, ya que tendrían de preservar la homeostasis de la microbiota intestinal. Estos antibióticos deberían inhibir enzimas o procesos exclusivamente del patógeno objetivo preservando la microbiota intestinal. Por ahora solo ensayos experimentales, aún carecemos de estudios centrados en el desarrollo de antibióticos que tengan efectos menos agresivos en la microbiota. Por lo tanto, destacamos la necesidad emergente de incluir en los análisis los efectos sobre la microbiota intestinal en las fases de desarrollo de nuevas moléculas antimicrobianas.

Conclusión y perspectivas

Los antibióticos representan un recurso primordial para tratar las infecciones y, por lo tanto, se utilizan en el manejo de diversas patologías. La mayoría de los antibióticos son activos contra diversos microorganismos, sin embargo, a pesar de su amplio espectro de actividad, el aumento de la resistencia bacteriana a los antibióticos supone una importante amenaza para la salud pública. Además, los antibióticos convencionales producen una serie de consecuencias negativas para la microbiota intestinal, provocando en muchos casos disbiosis que se relaciona con muchas enfermedades. Para intentar superar estos obstáculos, es necesario adoptar diversos enfoques. Estos pueden incluir, comprender la interacción microorganismo-microorganismo para preservar la homeostasis intestinal, la concientización sobre el uso de antibióticos (dosis, administración, prescripción y tiempo de tratamiento) y estrategias profilácticas como las vacunas, uso de probióticos y TME, así como los diagnósticos y tratamientos individualizados medicina de precisión. Además, el diseño y el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos no convencionales para erradicación selectiva de bacterias patógenas. Entre ellos, podemos citar los bacteriófagos, los PAM y los antibióticos basados en nucleósidos. Se espera

que estas moléculas antimicrobianas no convencionales disminuirían la resistencia a los antimicrobianos y evitarían los efectos nocivos de los antibióticos convencionales en la microbiota intestinal.

Bibliografía

1. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010; 1: 134.
2. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science.* 2016; 352: 544-5.
3. WHO. Antimicrobial resistance 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
4. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015; 26: 26050.
5. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med.* 2016; 22: 458-78.
6. Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta MC, Finlay BB. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu Rev Microbiol.* 2014; 68: 217-35.
7. Yoon MY, Yoon SS. Disruption of the gut ecosystem by antibiotics. *Yonsei Med J.* 2018; 59: 4-12.
8. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota – a &view. *J Infect.* 2019;79: 471-89.
9. Acosta Ribeiro CF, de Oliveira Silva Silveira GG, de Souza Cândido E, Cardoso MH, Espinola Carvalho CM, Franco OL. Effects of antibiotic treatment on gut microbiota and how to overcome its negative impacts on human health. *ACS Infect Dis.* 2020; 6: 2544-59.
10. Young VB. Therapeutic manipulation of the microbiota: Past, present, and considerations for the future. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 905-9.
11. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, et al. Rebuilding the gut microbiota ecosystem. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15: 1679.
12. Cheng FS, Pan D, Chang B, Jiang M, Sang LX. Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World J Clin Cases.* 2020; 8: 1361-84.
13. More MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrhetic dysbiosis—a review. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015; 8: 237.
14. Dai M, Liu Y, Chen W, Buch H, Shan Y, Chang L, et al. Rescue fecal microbiota transplantation for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. *Crit Care.* 2019; 23: 324.
15. Theuretzbacher U, Piddock LJV. Non-traditional antibacterial therapeutic options and challenges. *Cell Host Microbe.* 2019; 26: 61-72.
16. Jansen KU, Knirsch C, Anderson AS. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nat Med.* 2018; 24: 10-9.
17. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage therapy: A renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe.* 2019; 25: 219-32.
18. Rello J, Parisella FR, Perez A. Alternatives to antibiotics in an era of difficult-to-treat resistance: New insights. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019; 12: 635-42.
19. Yssel AEJ, Vanderleyden J, Steenackers HP. Repurposing of nucleoside- and nucleobase-derivative drugs as antibiotics and biofilm inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72: 2156-70.
20. Chen CH, Lu TK. Development and challenges of antimicrobial peptides for therapeutic applications. *Antibiotics (Basel, Switz.).* 2020; 9: 24.

Interacciones de los fármacos con la microbiota intestinal

Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Profesor Titular de Gastroenterología UNAM. Jefe de la Unidad de Neurogastroenterología y Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México. México.

Correspondencia: miguelvaldovinos@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):170-172

Mecanismos de interacción de los fármacos con la microbiota intestinal

Es bien conocido que el hígado es el principal órgano responsable del metabolismo y la biotransformación de los fármacos. Sin embargo, el metabolismo de los medicamentos administrados por vía oral inicia en el intestino, antes que en el hígado. La respuesta metabólica de la microbiota intestinal es muy diferente a la hepática. La microbiota, generalmente, produce metabolitos no polares de bajo peso molecular a través de un metabolismo hidrolítico reductivo, mientras que el hígado genera compuestos polares de elevado peso molecular a través de un metabolismo oxidativo y de conjugación⁽¹⁾. Recientemente, un gran número de estudios han mostrado que la microbiota intestinal posee actividades metabólicas capaces de afectar la farmacocinética y farmacodinamia de más de 30 medicamentos usados en la práctica clínica⁽²⁾. Los inhibidores de la bomba de protones, metformina, antibióticos, laxantes, y antidepresivos son los fármacos que tienen un mayor impacto sobre la microbiota intestinal⁽²⁾.

La interacción fármaco-microbiota intestinal es bidireccional, es decir, el fármaco puede cambiar la composición o la función metabólica de la microbiota, o viceversa, la microbiota intestinal puede transformar química o farmacológicamente la acción de un medicamento. Se conocen diversos mecanismos por los cuales los fármacos o medicamentos interactúan con la microbiota intestinal e incluyen⁽²⁾:

a) **Activación.** Una prodroga es un compuesto inactivo que, después de su administración, es transformado por una acción enzimática de microorganismos en un medicamento farmacológicamente activo.

- b) **Inactivación.** Un medicamento es enzimáticamente transformado por microorganismos en una molécula que pierde su efecto farmacológico.
- c) **Composición.** La administración de un fármaco induce cambios significativos en la composición normal de la microbiota intestinal
- d) **Biodisponibilidad.** La composición de la microbiota intestinal (incremento o disminución en la abundancia relativa de filotipos o especies bacterianas) determina una mayor o menor biodisponibilidad del fármaco administrado.
- e) **Respuesta clínica y toxicidad.** La composición de la microbiota intestinal determina la eficacia del medicamento y también de la toxicidad de algunos medicamentos.

Activación de fármacos

Existen diversos ejemplos de fármacos prodrogas que son activados por enzimas producidas por microorganismos intestinales. El más conocido es el de la sulfasalazina. Este agente es poco absorbido en el intestino delgado y al llegar al colon, mediante la azo-reducción bacteriana, se transforma en una molécula de sulfapiridina (SP) y otra de ácido 5 aminosalicílico (5-ASA)^(3,4). El 5-ASA es un agente antiinflamatorio útil en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal, mientras que la SP es absorbida sistémicamente y tiene propiedades antibacterianas y antiinflamatorias útiles en el tratamiento de la artritis reumatoide. También, la SP puede ser responsable de los efectos adversos de la sulfasalazina como erupción cutánea, cefalea y anorexia⁽⁴⁾.

Otro ejemplo es el del laxante no absorbible lactulosa que ejerce sus efectos en la encefalopatía hepática por el metabolismo bacteriano. Este disacárido es convertido por las enzimas de diversas bacterias (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* y *Clostridium perfringens*) en fructosa y galactosa seguido por la transformación en ácidos láctico y acético. Estos metabolitos finales reducen el pH colónico y promueven la excreción de amonio y aminos en las heces⁽⁵⁾.

Inactivación de fármacos

El ejemplo característico de la inactivación farmacológica por la microbiota intestinal es el de la digoxina. *Eggerthella lenta* es un microorganismo que posee los genes de la reductasa de glicósido cardíaco que reduce e inactiva la digoxina convirtiéndola en dihidrodigoxina y dihidrodigoxigenina. Estos dos metabolitos se unen incompetentemente a la ATPasa de Na⁺ y K⁺ del corazón de algunos pacientes⁽⁶⁾. Este fenómeno ocurre en el 10% de la población cuya microbiota convierte el 40% de la dosis oral de digoxina en metabolitos inactivos antes de su absorción. Posteriormente se demostró que la arginina disminuye la inactivación de la digoxina. Por ello, las dietas altas en arginina es una medida que mejora la eficacia de la digoxina en pacientes con *Eggerthella lenta* que expresa la reductasa de glicósido cardíaco^(6,7).

Modificación de la composición de la microbiota

Los antibióticos son los fármacos que mayor impacto tienen en la composición y diversidad de la microbiota intestinal por su efecto bacteriostático o bactericida. Sin embargo, la lista de fármacos no antibióticos que inhiben el crecimiento de por lo menos una cepa bacteriana es numeroso. Sin duda, los más estudiados son los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Estos fármacos, que inhiben de manera importante la secreción del ácido gástrico, cuando se usan por un largo plazo, aumentan el riesgo de desequilibrar la composición de la microbiota intestinal, condición conocida como disbiosis⁽⁸⁻¹¹⁾. Los cambios más significativos incluyen la disminución en la alfa diversidad de la microbiota intestinal, la migración de bacterias de la cavidad oral hacia el tracto digestivo bajo (“oralización de la microbiota”), incremento de las Gammaproteobacterias, principalmente de la familia de las Enterobacterias y del género *Veillonella*. También se ha encontrado incremento en los géneros de *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Lactobacillus*, así como disminución significativa en la familia de las *Ruminococcaceae* y del género de las *Bifidobacterias*⁽⁸⁻¹¹⁾. Las consecuencias clínicas de esta disbiosis producida por los IBP están aún por aclararse pero parecen asociarse a una disminución en la resistencia a la colonización, mayor frecuencia de infecciones entéricas, mayor riesgo de obesidad cuando los IBP se usan en la infancia y posiblemente afectan la respuesta a la inmunoterapia con agentes inhibidores del punto de control inmune (*Immune checkpoint inhibitors*, en inglés)⁽⁸⁻¹¹⁾.

La metformina, la biguanida más frecuentemente usada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, tiene muchos efectos metabólicos y algunos de ellos se deben al cambio que produce en la composición de la microbiota intestinal. El tratamiento con metformina, en animales de experimentación y recientemente en humanos, se acompaña de un enriquecimiento de la microbiota por bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como *Blautia*, *Bacteroides*, *Butyrivibrio* o *Phascolarctobacterium*, y tiene efectos positivos en el filotipo de *Proteobacteria* y los géneros de *Allobaculum* y *Lactobacillus*. Adicionalmente se encontrado abundancia en las familias *Rikenellaceae*, *Ruminococcaceae* y *Verrucomicrobiaceae*, así como de *Alistipes* spp, *Akkermansia* spp, and *Clostridium* spp^(12,13). El incremento en la abundancia de *Akkermansia muciniphila* se ha asociado con mayor producción de moco en el epitelio intestinal, producción de moléculas antimicrobianas y de los efectos metabólicos positivos de la metformina en pacientes con diabetes y síndrome metabólico^(12,13).

Biodisponibilidad del fármaco

La levodopa (L-dopa) es un precursor de dopamina que atraviesa la barrera hematoencefálica y se descarboxila dentro del sistema nervioso central. L-dopa aumenta los niveles de dopamina en el cerebro para ejercer sus efectos terapéuticos en la enfermedad de Parkinson. En estudios en animales, la incubación de L-dopa con el contenido cecal de ratones produce la conversión a m-tiramina o m-hidroxifenilacetato por el proceso de la descarboxilación bacteriana, lo cual reduce sus niveles en el sistema nervioso central⁽¹⁴⁾. En humanos, la infección por *Helicobacter pylori* es más frecuente en los enfermos de Parkinson que en los sujetos sanos. El *H. pylori* se ha reconocido como una de las bacterias responsables de la descarboxilación. Por ello, la biodisponibilidad de la L-dopa puede estar disminuida en pacientes con enfermedad de Parkinson infectados con *H. pylori*⁽¹⁵⁾.

Impacto en la respuesta clínica y toxicidad de los fármacos

Cada vez existe mayor evidencia que apoya la hipótesis de que la microbiota intestinal está íntimamente relacionada a los efectos farmacológicos de los agentes quimioterapéuticos y de la inmunoterapia. La microbiota intestinal influye en la eficiencia de estos fármacos por diferentes mecanismos: metabolismo, inmunomodulación, translocación, degradación enzimática, disminución de la diversidad y variabilidad ecológica. Los agentes contra el cáncer perturban la respuesta inmune del huésped e inducen disbiosis intestinal, lo cual determina la eficacia en el tratamiento.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario son efectivos en diferentes tipos de cáncer como el melanoma, tumores renales, del pulmón o colon. Existe evidencia experimental en animales y también en humanos que la respuesta

clínica a estos agentes esta asociada a la composición de la microbiota intestinal. En pacientes con cáncer renal o de pulmón tratados con anti-PD1 (muerte celular programada, en inglés), la abundancia de la bacteria *Akkermansia muciniphila* en el intestino está presente en los pacientes que responden a esta inmunoterapia en comparación con aquellos que no responden. Similares resultados se han observado con la abundancia de especies de *Fecalobacterium*. Así mismo se ha sugerido que el tratamiento con antibióticos se asocia con una recaída y una menor sobrevida en los pacientes sometidos a inmunoterapia.

De la misma manera, las respuestas a quimioterapias con oxaliplatino o ciclofosfamida se han observado que dependen de la microbiota intestinal. También, la ecología de la microbiota intestinal determina una mayor toxicidad a agentes como el 5 fluorouracilo o doxorubicina.

Bibliografía

1. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018; 555: 623-8.
2. Sayers E, MacGregor A, Carding SR. Drug-microbiota interactions and treatment response: Relevance to rheumatoid arthritis. *AIMS Microbiol*. 2018; 26: 642-54.
3. Rafii F, Franklin W, Cerniglia CE. Azoreductase activity of anaerobic bacteria isolated from human intestinal microflora. *Appl Environ Microbiol*. 1990; 7: 2146-51.
4. Azadkhan A, Truelove S, Aronson J. The disposition and metabolism of sulphasalazine (salicylazosulphapyridine) in man. *Brit J Clin Pharmacol*. 1982; 13: 523-8.
5. Grundmann O. The gut microbiome and pre-systemic metabolism: current state and evolving research. *J Drug Metab Toxicol*. 2010; 1: 2-7.
6. Dobkin J, Saha J, Butler V, Neu HC, Lindenbaum J. Digoxin-inactivating bacteria: Identification in human gut flora. *Science*. 1982; 220: 325-7.
7. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science*. 2013; 341: 295-8.
8. Tsuda A, Suda W, Morita H, Takanashi K, Takagi A, Koga Y, et al. Influence of proton-pump inhibitors on the luminal microbiota in the gastrointestinal tract. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015; 6: e89.
9. Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, Ratner AJ, Whittier S, Wang TC, et al. Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: A crossover trial. *Gastroenterology*. 2015; 149: 883-5. e9.
10. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, et al. Proton pump inhibitors and gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2019; 25: 2706-19.
11. Takagi T, Naito Y, Inoue R, Kashiwagi S, Uchiyama K, Mizushima K, et al. The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: An age-sex-matched case-control study. *J Clin Biochem Nutr*. 2018; 62: 100-5.
12. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Manneras-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017; 23: 850-8.
13. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014; 80: 5935-43.
14. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Galante A, Sancesario G, Lunardi G, Fedele E, et al. *Helicobacter pylori*-induced reduction of acute levodopa absorption in Parkinson's disease patients. *Ann Neurol*. 2001; 50: 686-7.
15. Hashim H, Azmin S, Razlan H, Yahya NW, Tan HJ, Manaf MRA, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves levodopa action, clinical symptoms, and quality of life in patients with Parkinson's disease. *PLoS One*. 2014; 9: e112330.
16. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015; 350: 1084-9.
17. Routy B, Le CE, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018; 359: 91-7.
18. Ma W, Mao Q, Xia W, Dong G, Yu C, Jiang F. Gut microbiota shapes the efficiency of cancer therapy. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1050.

Papel de la microbiota en las alergias alimentarias

Christian Boggio-Marzet¹, Guillermo Álvarez Calatayud²

¹Grupo de Trabajo en Gastroenterología & Nutrición Pediátrica. Hospital "Dr. I. Pirovano". Buenos Aires, Argentina.

²Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia: cboggio@intramed.net

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):173-176

Introducción

La alergia alimentaria (AA) es una entidad clínica que afecta alrededor del 10% de la población occidental pero cuya prevalencia ha aumentado en las últimas dos décadas. Es definida como una respuesta inmune anormal desencadenada por el consumo de alérgenos en los alimentos o sus aditivos como resultado de una reacción mediada o no por IgE. Aunque se han identificado casi dos centenares de alimentos como desencadenantes de AA, las reacciones más graves, más frecuentes en la edad pediátrica, se han asociado al consumo de cacahuete, nueces, pescado, mariscos, huevo, leche, soja, trigo y algunas semillas. La AA mediada por IgE puede abarcar síntomas relativamente inmediatos que afectan a la piel y los sistemas respiratorio, gastrointestinal y/o cardiovascular.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de AA se relacionan con la genética, el ambiente y la interacción de ambos lo que conduce a un fallo de la tolerancia inmune. Parece que su aparición tiene relación con el sexo masculino, la raza (niños asiáticos y negros) y la genética (asociaciones familiares, HLA y genes específicos). Su etiología implica una alteración de un estado predeterminado de tolerancia inmunológica que probablemente se activa por la exposición al antígeno, la microbiota autóctona y sus interacciones con el sistema inmune. De hecho, la disbiosis de la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo inmunológico del huésped y en el riesgo de los trastornos alérgicos.

La patogenia general de una respuesta alérgica implica la sensibilización a alérgenos (polen, alimentos, etc.), lo cual induce una respuesta inflamatoria transitoria, con aumento

de IgE específica de alérgenos y migración de células T efectoras, mastocitos y eosinófilos al sitio de exposición. Los eosinófilos desempeñan un papel importante en las alergias respiratorias y digestivas por degranulación en el sitio de exposición, lo que provoca el reclutamiento de células inmunitarias y daño tisular. La mayoría de los antígenos encontrados en el tracto gastrointestinal provienen de la dieta y de la microbiota intestinal, los cuales pueden afectar la tolerancia inmune, siendo la presentación antigénica de estos factores dietarios a las células T reguladoras, un paso crucial para evitar una respuesta inmune a los antígenos alimentarios. Las alteraciones en los niveles o en la diversidad de la microbiota pueden alterar la tolerancia inmunológica de la mucosa, lo cual conduce a enfermedades alérgicas alimentarias y respiratorias. Por otro lado, niveles bajos de IgA en la superficie de la barrera intestinal también pueden contribuir a las alergias alimentarias. Niveles bajos de IgA y la microbiota están relacionados: la microbiota intestinal puede estimular a las células dendríticas en las placas de Peyer para activar a las células B, lo cual conduce a la producción de anticuerpos IgA específicos. Esta estimulación puede ocurrir a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta por parte de la microbiota.

Microbiota y alergia alimentaria

Existe, en la actualidad, cada vez una mayor evidencia de que las alteraciones en la composición del microbioma al inicio de la vida juegan un papel clave en el desarrollo inmunológico temprano del huésped y representa un factor subyacente en la AA. De este modo y, basados en la "hipótesis

de la higiene”, factores clave en la colonización de la microbiota intestinal en las primeras etapas de la vida (abandono de la lactancia materna, neonatos nacidos por cesárea, uso de antibióticos, entorno urbano, esterilización excesiva, exposición a mascotas, broncoespasmos previos, etc.), podría jugar un rol fundamental en el desarrollo de la AA.

Los estudios que evalúan el perfil del microbioma intestinal han revelado diferencias en la composición microbianas en los pacientes con AA en comparación con los pacientes sanos. Dado que la AA es una enfermedad compleja y heterogénea y que los estudios suelen ser muy heterogéneos, los resultados no han sido consistentes hasta la fecha aunque cada vez existe un creciente interés en investigar la relación entre el microbioma y la AA. Aunque ya había estudios aplicando las técnicas de cultivo sobre la relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la AA que habían demostrado que los lactantes alérgicos a la leche de vaca presentaban niveles más altos de *Lactobacilos* y más bajos de *Enterobacterias* y *Bifidobacterias*, estudios más recientes, con las nuevas técnicas independientes del cultivo y las técnicas ómicas, sugieren que la disbiosis intestinal durante los primeros meses de vida, puede preceder al desarrollo de AA. En general, en los niños con sensibilización alimentaria, se ha hallado una menor diversidad de la microbiota intestinal y de los grupos bacteriano *Bacteroidetes* y *Firmicutes* en comparación con los niños sanos. A nivel de género, se observan aumentos significativos de *Sphingomonas*, *Sutterella*, *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Clostridium sensu stricto*, *Clostridium IV*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum* y *Akkermansia* en los niños con AA.

Los estudios del microbioma intestinal en la AA y los fenotipos relacionados muestran además un papel evolutivo en su desarrollo. Desde hace tiempo, se conoce que la microbiota intestinal se modifica con la edad, observándose los cambios más rápidos en los primeros años de vida. Así, la composición de la microbiota intestinal que tiene el lactante pequeño (a los 3 meses) se ha asociado con una mayor probabilidad de sensibilización alimentaria al año y con la resolución de AA. Por ejemplo, se ha observado que los niños cuya alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) se resolvió antes de los 8 años presentaban una microbiota enriquecida de *Firmicutes* incluyendo *Clostridia* a los 3-6 meses de vida, dato no hallado en los lactantes mayores, lo que corrobora los hallazgos encontrados en modelos murinos.

Por otro lado, es posible que la composición de la microbiota intestinal sea diferente según sea el alérgeno alimentario. Así, en los niños alérgicos al huevo se han encontrado abundancia de los géneros *Lachnospiraceae*, *Streptococcaceae* y *Leuconostocaceae* al compararlos con controles alérgicos no alimentarios, siendo frecuente unas composiciones microbianas dominadas por *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* en los lactantes con APLV, aunque la caracterización de las

estructuras microbianas en las diferentes AA requiere una mayor investigación. También en los diferentes tipos de alergia alimentaria no IgE mediada seguramente se puedan identificar las características comunes de la microbiota intestinal. Así, hay que señalar que a nivel de phylum encontramos un aumento de *Proteobacterias* en la microbiota esofágica de pacientes con esofagitis eosinofílica y un aumento de los *Bacteroidetes* en la microbiota intestinal de los pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES) en comparación a los controles sanos. Por último, sabemos que el microbioma afecta a la tolerancia de los alimentos a través de la secreción de metabolitos microbianos como, por ejemplo, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la expresión de los componentes celulares microbianos. La comprensión de la biología del microbioma y cómo interactúa con el huésped para mantener la homeostasis intestinal nos ayuda para desarrollar nuevos enfoques terapéuticos como veremos a continuación.

Empleo de probióticos y prebióticos

Una de las principales funciones de los probióticos en el tracto gastrointestinal es la restauración del balance microbiano de la microbiota autóctona manteniendo sus condiciones homeostáticas e interactuando con las células del sistema inmune intestinal y, de este modo, prevenir o mejorar los síntomas alérgicos. La efectividad de una cepa probiótica en estudios en pacientes alérgicos se basa en la capacidad de redireccionar el perfil Th2 (proalérgico) a una estimulación del tipo Th1 y mejorar el balance entre Th1/Th2. Se ha visto, a través de numerosos estudios en humanos y animales que existen ciertas cepas probióticas que pueden mejorar tanto la disbiosis microbiana intestinal como los síntomas alérgicos, aunque hasta el momento, se han publicado un número limitado de ensayos clínicos de alta calidad sobre el uso de probióticos y prebióticos para la prevención o tratamiento de las AA.

Con respecto a los probióticos, en 2015, una revisión sistemática de Cuello-García y cols. evaluó 29 ensayos aleatorios, con 15 ensayos (n= 3.509) sobre el uso de probióticos durante el embarazo, 13 ensayos (n= 1.595) durante la lactancia y 15 ensayos (n = 3.447) en los lactantes. Los autores concluyeron que los probióticos reducían el riesgo de eczema cuando se administraban durante el último trimestre del embarazo, durante la lactancia materna o en el periodo de lactante. Sin embargo, estos efectos beneficiosos no se observaron para la prevención de las AA. De hecho, la Organización Mundial de la Alergia (WAO) llegó a la conclusión de que había pocas pruebas que apoyaran que la suplementación con probióticos pudiera reducir el riesgo de desarrollar trastornos alérgicos en pacientes pediátricos salvo para la prevención del eczema. Un metaanálisis de 2016 examinó 17 ensayos para determinar si la administración prenatal y postnatal de probióticos podía reducir el riesgo de

atopia y sensibilización alimentaria concluyendo que la suplementación combinada durante el embarazo y en el lactante tenía un efecto beneficioso en la prevención del desarrollo de la atopia y en la reducción del riesgo de sensibilización alimentaria (RR 0,77; IC del 95%: 0,61-0,98).

También se han realizado estudios que investigan el empleo de probióticos en pacientes con diagnóstico de AA ya establecido para valorar su papel en la aceleración de la tolerancia a los alimentos. Los primeros ensayos clínicos de suplementos probióticos, en este caso con *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium lactis* en niños con APLV durante 12 meses no mostraron ningún efecto beneficioso. Por el contrario, un ensayo en 55 lactantes con APLV (tanto mediada como no mediada por IgE) alimentados con una fórmula extensamente hidrolizada de caseína (EHCF) suplementada con *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) demostró una mejoría en las tasas de resolución después de 6 y 12 meses en comparación con un grupo de control. Además, los mismos investigadores examinaron los efectos de la suplementación de EHCF con/sin LGG durante 3 años en 220 niños con alergia a la leche de vaca mediada por IgE. Los autores demostraron que los lactantes con APLV por IgE que recibieron el la cepa LGG habían desarrollado tolerancia a la leche de vaca en el transcurso del periodo de tratamiento de 3 años reduciéndose también la incidencia de desarrollar otras afecciones atópicas. Un estudio posterior en el que se comparó las heces de lactantes sanos y de los lactantes con APLV demostró niveles abundantes de *Blautia* y *Roseburia* en el microbioma de los lactantes tolerantes con concentraciones más altas de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el butirato. Finalmente, en un estudio reciente, en 365 lactantes se confirma que la suplementación de EHCF con LGG reduce la incidencia de atopia y acelera la tolerancia alimentaria.

Aunque gran parte de los estudios que valorar la eficacia de los probióticos en la alergia alimentaria se ha centrado en la APLV, parece ser que sus efectos beneficiosos podían extrapolarse a otras alergias alimentarias. Así, el LGG se administró en pacientes en inmunoterapia oral (ITO) al cacahuete durante 18 meses. Los sujetos que recibieron el tratamiento de combinación tuvieron tasas más altas de desensibilización al cacahuete en comparación con placebo (82,1% frente a 3,6%, respectivamente). Un estudio de seguimiento en estos niños cuatro años después, mostró que las personas que habían sido tratadas con la cepa probiótica eran más propensas a tolerar el cacahuete en comparación con aquellos que habían tomado el placebo (67% vs. 4%, $p < 0,001$). A pesar de estos estudios, la revisión Cochrane más reciente afirma que se necesitan más datos antes de que se pueden hacer recomendaciones para apoyar la suplementación con probióticos en la AA. Esta afirmación está respaldada por distintos metaanálisis y el consenso de la WAO que reconoce que, en la actualidad, los ensayos son de baja calidad.

Por otro lado, el consumo de prebióticos proporciona patrones de colonización microbiana más favorables por lo que potencialmente permitiría el desarrollo de la tolerancia y la prevención de la alergia aunque hasta la fecha hay muy pocos estudios que investiguen su papel en la prevención de la AA. En una revisión sistemática realizada en 2013 los autores concluyeron que la suplementación con prebióticos en las fórmulas lácteas para lactantes podría prevenir el eczema y el riesgo de padecer asma en niños de hasta dos años de edad aunque no han demostrado ningún efecto en el desarrollo de la AA. Nuevos estudios con simbióticos para la prevención de la alergia se están realizando en los últimos años donde suplementan fórmulas parcialmente hidrolizadas con una mezcla de *Bifidobacterium breve* M-16V con prebióticos, observando mejoría de las manifestaciones clínicas en lactantes con alto riesgo de desarrollar alergia. Por último, se está llevando a cabo ensayos en fase I para evaluar la seguridad y eficacia de la transferencia fecal para el tratamiento de la alergia al cacahuete, dado que los resultados de los modelos murinos apoyarían su empleo.

Un metaanálisis recientemente publicado en 2021 examinó si las fórmulas EHCF y a base de aminoácidos libres (AAF) que contienen simbióticos (AAF-Syn) podría tener un efecto beneficioso en resultados clínicos (síntomas clínicos y alergenidad, tasas de infecciones, hospitalización, uso de medicamentos, colonización de la microbiota intestinal, características de las heces y crecimiento) en lactantes con APLV. Se identificaron y seleccionaron estudios para la revisión sistemática de la literatura (MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library). Fueron 7 publicaciones de cuatro ensayos controlados aleatorios que comparaban una fórmula AAF con un AAF-Syn en lactantes con APLV (edad media 8,6 meses; 68% hombres, media de intervención 27,3 semanas, $n = 410$). Tanto las fórmulas con AAF y AAF-Syn fueron igualmente efectivas en el manejo de los síntomas alérgicos y en el crecimiento ponderal normal. Los lactantes alimentados con AAF-Syn mostraron menor tasa de infecciones (OR 0,35 (IC del 95%: 0,19-0,67), $p = 0,001$), menor uso de antibióticos, menor cantidad de ingresos hospitalarios (8,8% frente a 20,2%, $p = 0,036$; Reducción del 56%), mayor ahorro potencial de costes por lactante (£164,05 a £338,77), aumento de *Bifidobacterium* (diferencia de medias 31,75, IC del 95% 26,04 a 37,45, $p < 0,0001$) con reducción de *Eubacterium rectale* y *Clostridium coccooides* (diferencia de medias 19,06, IC del 95% 23,15 a 14,97, $p < 0,0001$) y diversidad microbiana reducida ($p < 0,05$), similar a la descrita en lactantes amamantados, pudiendo estar asociado con la mejora de los resultados clínicos. En conclusión, aunque son necesarios más estudios de mayor calidad, un nuevo enfoque en la intervención microbiana para intentar una modificación de la microbiota intestinal puede ser muy prometedor para el tratamiento y prevención de la alergia alimentaria.

Bibliografía

- Blazquez AB, Berin MC. Microbiome and food allergy. *Transl Res*. 2017; 179: 199-203.
- Bunyavanich S, Berin MC. Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144: 1468-77.
- Canani BR, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 1906-13.e4.
- Canani BR, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of *Lactobacillus* GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 580-2.
- Canani RB, Paparo L, Nocerino R, Di Scala C, Della Gatta G, Maddalena Y, et al. Gut microbiome as target for innovative strategies against food allergy. *Front Immunol*. 2019; 10: 1-15.
- Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int*. 2009; 8: 457-66.
- Crovesya I, Gonçalves DC, Trigo EL. Probiotics in allergy treatment: a literature review. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2017; 21: 293-9.
- Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 952-61.
- Eslami M, Bahar A, Keikha M, Karbalaei M, Kobylak N, Yousefi B. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. *Allergol Immunopathol*. 2020; 48: 771-8.
- Ho H, Bunyavanich S. Role of the microbiome in food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18: 27.
- Hsiao KC, Ponsonby AL, Axelrad C, Pitkin S, Tang M. PPOIT Study Team. Long-term clinical and immunological effects of probiotic and peanut oral immunotherapy after treatment cessation: 4-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017; 1: 97-105.
- McKenzie C, Tan J, Macia L, Mackay CR. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. *Immunol Rev*. 2017; 278: 277-95.
- Nance CL, Deniskin R, Diaz VC, Paul M, Anvari S, Anagnostou A, et al. The role of the microbiome in food allergy: A review. *Children (Basel)*. 2020; 7: 50.
- Nocerino R, Bedogni G, Carucci L, Cosenza L, Cozzolino T, Paparo L, et al. The impact of formula choice for the management of pediatric cow's milk allergy on the occurrence of other allergic manifestations: The Atopic March Cohort Study. *J Pediatrics*. 2021; 232: 183-91.e3.
- Osborn DA, Sinn JKH. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (3): CD006474.
- Rad AH, Maleki LA, Kafil HS, Abbasi A. Postbiotics: A novel strategy in food allergy treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021; 61: 492-9.
- Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1056-64.
- Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, Bunyavanich S, Zhou Y, O'Connor G, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy*. 2018; 73: 145-52.
- Shu SA, Yuen AWT, Woo E, Chu KH, Kwan HS, Yang GX, et al. Microbiota and food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 57: 83-97.
- Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino acid formula containing synbiotics in infants with cow's milk protein allergy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021; 13: 935.
- Tang M, Ponsonby A, Orsini F. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 737-44.e8.
- Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: A PRISMA-Compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medical (Baltim)*. 2016; 95: e2562.
- Zhao W, Ho H, Bunyavanich S. The gut microbiome in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122: 276-82.

Influencia de las dietas restrictivas sobre la microbiota

Rosaura Leis

Profesora Titular de Pediatría de la USC. Coordinadora de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Santiago. IP Nutrición Pediátrica del IDIS. CiberObn. SEMiPyP. Comité de Nutrición de la AEP. Santiago de Compostela. España.

Correspondencia: mariarosaura.leis@usc.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):177-180

Introducción

En la actualidad hay suficiente evidencia científica que apoya la importancia de la dieta para el establecimiento, composición, estructura y actividad funcional de la microbiota intestinal, así como estudios que demuestran el papel de la dieta en determinadas enfermedades a través de sus efectos sobre las comunidades microbianas del intestino. Lo que comemos influye mucho en nuestra microbiota intestinal y cambios en las rutinas de nuestras comidas (ayunos prolongados, horarios, viajes transoceánicos, etc.) afectan a la microbiota y, consecuentemente, a nuestra salud. Un ejemplo de ello son las dietas de adelgazamiento, en general, altas en proteínas y bajas en hidratos de carbono, puestas de moda en los últimos años, que siguen muchas personas sin control médico y que pueden tener efectos indeseables sobre la microbiota, sobre todo si son prolongadas. De igual manera, las dietas de exclusión, caracterizadas por la reducción o eliminación de un nutriente específico de todo el patrón dietético, como por ejemplo las dietas bajas en *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols* (FODMAP), exenta de gluten o cetogénica, aunque beneficiosas y ciertamente terapéuticas para aquellos pacientes que las requieren, pueden modificar la composición de la microbiota con efectos negativos para la salud. Por tanto, siempre deben establecerse después de un correcto diagnóstico, por indicación médica y con un adecuado seguimiento.

Dietas bajas en FODMAP

Las dietas bajas en FODMAP cada vez son utilizadas con mayor frecuencia por los médicos, generalmente gastroen-

terólogos de adultos, para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII), al haberse comprobado que ciertas moléculas presentes en algunos alimentos podrían intervenir como posibles factores etiopatogénicos de este tipo de trastorno. Estas sustancias, que incluyen carbohidratos fermentables de cadena corta como la lactosa, la fructosa, los fructanos, los galactanos y polialcoholes (sorbitol, manitol, malitol, xilitol e isomaltosa), son osmóticamente activas. Además, se absorben mal en el intestino delgado, alcanzando el colon, donde son fermentados por la microbiota colónica. Así, uno de los mecanismos por los que los alimentos FODMAP exacerbaban los síntomas en el SII es el aumento de agua en el intestino delgado, lo que provoca dolor e hinchazón abdominal. Además, la fermentación bacteriana de estos pequeños carbohidratos produce gases colónicos, incluyendo hidrógeno y metano, lo que provoca una distensión luminal y, por tanto, el desencadenamiento de los síntomas propios del SII, específicamente en aquellos con hipersensibilidad visceral, aunque también están implicados en la motilidad intestinal y en la alteración del volumen fecal.

Numerosos estudios clínicos han evaluado la eficacia de una restricción dietética de FODMAP en el SII, sugiriendo un beneficio sintomático, por lo que, actualmente, es una pauta dietética ampliamente utilizada en su tratamiento. El consejo dietético consiste en la reducción de la ingesta diaria de alimentos FODMAP de 15-30 g/día (detectada en la dieta habitual) a 5-18 g/día durante 4 a 8 semanas, seguida de una reintroducción gradual de alimentos FODMAP para determinar la tolerancia. A pesar de los efectos beneficiosos demostrados, esta dieta ha generado bastantes

controversias, ya que puede conducir a una mayor disbiosis de la microbiota intestinal, hallazgo que se observa, de por sí, en los pacientes con SII. La reducción de los niveles de *bifidobacterias* como consecuencia de una dieta baja en FODMAP se ha descrito en ensayos controlados aleatorizados. Además, se ha observado una disminución de los niveles de *Firmicutes* y *Clostridiales* y una reducción de la diversidad global de la microbiota. También se ha investigado el papel de la microbiota como predictor de respuesta sintomática a la dieta baja en FODMAP, observando que los pacientes respondedores estaban enriquecidos en *Bacteroides*, *Ruminococcaceae*, *F. prausnitzii* y en vías metabólicas relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos. Esto sugiere que los pacientes con una microbiota caracterizada por una capacidad metabólica sacarolítica podrían recibir un beneficio importante de este tipo de dieta. A pesar de haberse comprobado que la dieta baja en FODMAP provoca marcados cambios en la composición taxonómica de la microbiota intestinal, se necesitan estudios más amplios para entender si estas alteraciones son perjudiciales para la salud y si estos efectos persisten durante mucho tiempo. La suplementación de la dieta con probióticos podría ayudar a mantener el componente beneficioso de la microbiota intestinal, especialmente teniendo en cuenta la correlación inversa entre las *bifidobacterias* y la sintomatología del SII. En la actualidad, no hay suficiente evidencia para conocer cuál es la cepa óptima, la dosis y el momento del tratamiento.

Una alternativa a la dieta baja en FODMAP puede ser la ingesta de prebióticos para incrementar la abundancia de *bifidobacterias* que evitarían la producción excesiva de gas a nivel ileocecal. La razón de ello es que las *bifidobacterias* no generan gases cuando fermentan azúcares, sino solo ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente lactato, que posteriormente se convierten en butirato mediante cadenas metabólicas integradas por especies de *Faecalibacterium*, *Roseburia* y otros. En un estudio controlado de Huaman et al. en 2018 se reclutaron pacientes con trastornos gastrointestinales funcionales de tipo flatulencia en dos brazos: un grupo recibió un suplemento prebiótico y el otro recibió un suplemento placebo y una dieta baja en FODMAP. Ambos grupos tuvieron reducciones estadísticamente significativas en sus síntomas durante la intervención de 4 semanas. Sin embargo, los síntomas reaparecieron inmediatamente dos semanas después de finalizar la intervención en los pacientes aleatorizados a la dieta baja en FODMAP, mientras que el alivio de síntomas se mantuvo inalterado en el grupo prebiótico dos semanas más. Desde el punto de vista microbiológico, lo más destacable es que la abundancia de *bifidobacterias* aumentó en el grupo prebiótico y disminuyó en el grupo bajo en FODMAP, mientras que la *Bilophila wadsworthia*, una especie productora de sulfhídrico, disminuyó en el grupo prebiótico y aumentó en el grupo bajo en FODMAP.

Dieta exenta de gluten

Se ha descrito que la microbiota intestinal está alterada en la enfermedad celíaca (EC) con una reducción de las especies beneficiosas y un aumento de patógenos potenciales. Esta disbiosis podría desempeñar un papel secundario en el agravamiento de la patogenia de la EC o de otras enfermedades en los pacientes celíacos al modificar la inmunidad y la fisiología del huésped.

Varios estudios han investigado el efecto de una dieta exenta de gluten (DEG) en la microbiota intestinal de los pacientes con EC. Parece ser que, después de dos años de DEG, el desequilibrio de la microbiota de la mucosa duodenal no se restablece por completo, persistiendo una disminución de la diversidad bacteriana tanto de algunas bacterias potencialmente patógenas como *Escherichia coli* como de especies beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Esta menor proporción de estos grupos bacterianos también es característica de los pacientes con EC antes de la dieta, lo que confirma la hipótesis de que la DEG solo restablece parcialmente los desequilibrios de la microbiota intestinal. También se ha observado que una reducción de la diversidad bacteriana con niveles más altos de *Proteobacterias* y más bajos de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* caracterizan la microbiota intestinal de los pacientes con síntomas persistentes.

Esta incapacidad de la DEG para restaurar la microbiota intestinal de los pacientes con EC en términos de abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y, en algunos casos, para empeorar la reducción de la diversidad, podría deberse a que el gluten ejerce una acción prebiótica y su exclusión en la dieta provoca cambios en la composición de la microbiota intestinal también en ausencia de la enfermedad. Por esta razón, la suplementación con prebióticos y probióticos es actualmente un área de creciente interés para mejorar el manejo clínico de los pacientes con EC, ya que podrían ser útiles para la recuperación y el mantenimiento de una microbiota intestinal eubiótica. Aunque son muy pocos los estudios al respecto, empieza a haber resultados prometedores. Así, por ejemplo, se ha evaluado la intervención con *B. longum* CECT 7347, observándose una mejoría de la eficacia de la DEG en niños con EC recién diagnosticada o la suplementación con las cepas *B. breve* B632 y BR03, durante tres meses a 40 niños con EC y DEG, mostrando una restauración de la microbiota con un incremento en la producción de ácidos grasos de cadena corta.

Dieta cetogénica

Estudios recientes parecen confirmar que el microbioma puede ser un regulador clave de la función cerebral y está asociado con los síntomas de numerosos trastornos neurológicos. Se ha demostrado en pacientes con epilepsia refractaria una alteración en la composición de su microbiota intestinal. Por ese motivo, seguramente la microbiota intestinal tenga

un rol importante sobre los efectos beneficiosos de la dieta cetogénica (KD) en estos pacientes. En el momento actual existen muy pocos estudios que evalúen el impacto de la KD sobre la microbiota intestinal, siendo los hallazgos no concluyentes y, a veces, contradictorios.

Dentro de las estrategias del papel que puede jugar el microbioma en estos pacientes, que entrarían en lo que se ha denominado como “Modelos de Nutrición Personalizada”, tendríamos, por un lado, la identificación de biomarcadores pronósticos para definir subtipos de epilepsia, establecer si están relacionados con las crisis de estos pacientes, valorar la eficacia de las terapias (tanto la KD como los fármacos antimicrobianos), etc. El desarrollo de las nuevas técnicas ómicas de alto poder de procesamiento para el estudio de la totalidad de moléculas biológicas (metagenómica, metatranscriptómica, metaproteómica, metabolómica), unidas a la bioinformática, van a suponer un avance fundamental en este campo. Por otro lado, hay que considerar la posibilidad de la modulación de la microbiota con la suplementación con probióticos, prebióticos y la transferencia de microbiotas, aunque son necesarios bastantes más ensayos clínicos bien diseñados. En resumen, todavía queda mucho por investigar para determinar si los tratamientos que modifiquen la microbiota pueden constituir una terapia segura y eficaz en los pacientes con epilepsia refractaria. Y quedan por aclarar muchas incógnitas, como por ejemplo: ¿de qué manera el microbioma puede mediar los efectos de la KD?, ¿cuál es su influencia en los factores de riesgo de las crisis? o ¿cómo los probióticos pueden reducir las crisis al interferir con los fármacos antiepilépticos? De momento solo se trata de una línea de investigación esperanzadora, pero un mayor conocimiento del eje microbiota-intestino-cerebro nos ayudará a poder diseñar mejores estrategias terapéuticas.

Intolerancia a la lactosa

La microbiota intestinal juega también un importante papel en la tolerancia e intolerancia de las personas que maldigieren la lactosa, al condicionar el número total de bacterias colónicas y ser uno de los factores determinantes de la sintomatología. Los probióticos en los derivados lácteos fermentados, como el yogur, podrían mejorar la tolerancia a la lactosa modulando la microbiota intestinal, favoreciendo la compensación colónica, así como su degradación por las enzimas bacterianas. Algunas cepas de *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, mejoran su digestibilidad al tener actividad lactasa. El panel de expertos de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha encontrado evidencia en estudios científicos presentados para afirmar que las bacterias del yogur vivas (*Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*) mejoran la digestión de la lactosa en individuos con intolerancia. Una reciente revisión sistemática de nuestro grupo apoya los efectos beneficiosos de la suplementación con probióticos en personas

con intolerancia a la lactosa, demostrado tanto en la disminución de la concentración de hidrógeno espirado en pruebas de hidrógeno en el aliento como en la reducción de la sintomatología.

Efecto de otras dietas sobre la microbiota

Al ser la dieta uno de los principales factores que modifican la microbiota intestinal, patrones dietéticos mantenidos en el tiempo, ya sean ricos en grasas, mediterráneos, vegetarianos, etc., se relacionan con una composición determinada de bacterias, dado los efectos de los distintos nutrientes sobre ella. De este modo, una dieta alta en grasas produce cambios microbianos antes del desarrollo de la obesidad. Además, los efectos de los ácidos grasos saturados que suponen disminución de la diversidad bacteriana y aumento del cociente *Firmicutes/Bacteroidetes* son distintos de los de los ácidos grasos de cadena media y corta con efecto contrario. El consumo elevado de azúcares refinados también se ha relacionado con cambios perjudiciales en la microbiota intestinal. Por el contrario, las dietas ricas en fibra, alimentos fermentados o ricos en polifenoles, que poseen propiedades prebióticas, suelen producir un aumento de los grupos bacterianos beneficiosos.

En definitiva, las dietas de restricción exagerada de alimentos, además de ser de difícil cumplimiento, pueden generar deficiencias nutritivas, y probablemente acaben conduciendo a pérdida de funcionalidad de la microbiota intestinal, sobre todo cuando son prolongadas, por lo que solo deberían seguirse cuando su finalidad terapéutica sea estrictamente necesaria. Y, aunque se necesitan más estudios para confirmarlo, los resultados son alentadores, y la suplementación de estas dietas con probióticos y prebióticos podría ser beneficiosa para la recuperación y el mantenimiento de una microbiota intestinal eubiótica y así evitar los efectos secundarios sobre la salud, especialmente en estados patológicos ya caracterizados por la disbiosis intestinal.

Bibliografía

- Álvarez-Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr Hosp*. 2018; 35 (spe 6): 11-5.
- Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U, et al. Effect of gluten-free diet on gut microbiota composition in patients with celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity. *Nutrients*. 2020; 12: 1832.
- Dieterich W, Zopf Y. Gluten and FODMAPS—Sense of a restriction/When is restriction necessary? *Nutrients*. 2019; 11: 1957.
- Fan Y, Wang H, Liu X, Zhang J, Liu G. Crosstalk between the Ketogenic diet and epilepsy: from the perspective of gut microbiome. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019: 8373060.
- Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*. 2015; 64: 93-100.
- He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, Brummer RJM, Vonk RJ. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *Eur J Clin Invest*. 2008; 38: 541-7.
- Holmes M, Flaminio Z, Vardhan M, Xu F, Li X, Devinsky O, et al. Cross talk between drug-resistant epilepsy and gut microbiome. *Epilepsia*. 2020; 61: 2619-28.

- Huaman J-W, Mego M, Manichanh C, Cañellas N, Cañueto D, Seguro H, et al. Effects of prebiotics vs a diet low in FODMAPs in patients with functional gut disorders. *Gastroenterology*. 2018; 155: 1004-7.
- Leis R, de Castro MJ, de Lamas C, Picáns R, Couce ML. Effects of prebiotic and probiotic supplementation on lactase deficiency and lactose intolerance: A systematic review of controlled trials. *Nutrients*. 2020; 12: 1487.
- Lum GR, Olson CA, Hsiao EY. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2020; 135: 104576.
- Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic diet and microbiota: Friends or enemies? *Genes*. 2019; 10: 534.
- Reddel S, Putignani L, Del Chierico F. The impact of low-FODMAPs, gluten-free, and ketogenic diets on gut microbiota modulation in pathological conditions. *Nutrients*. 2019; 11: 373.
- Requena T, Martínez-Cuesta MC, Pelaez C. Diet and microbiota linked in health and disease. *Food Funct*. 2018; 9: 688-704.
- Sloan TJ, Jalanka J, Major GAD, Krishnasamy S, Pritchard S, Abdelrazig S, et al. A low FODMAP diet is associated with changes in the microbiota and reduction in breath hydrogen but not colonic volume in healthy subjects. *PLoS One*. 2018; 13: e0201410.

Postbiotics: consensus definition and technological considerations

Gabriel Vinderola

Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL). Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Correspondencia: gvinde@fiq.unl.edu.ar

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):181-184

Abstract

Different terms and definitions have been proposed to refer to the health benefits that can be achieved by the administration of non-viable micro-organisms, their metabolites, fermentation products or microbial components. Their technological versatility and potential enhanced stability and safety are fueling the interest on them. In this document, these concepts will be discussed along with insights in the definition of postbiotics proposed by ISAPP in 2021.

A diversity of terms and definitions

Viability is mandatory for probiotics. However, the fact that some non-viable microbes can still deliver health benefits is not new to the scientific community, and this was reviewed more than 20 years ago when the health effects of fermented milks containing viable and non-viable bacteria were compared (Ouweland & Salminen, 1998). In the meantime, many different terms emerged to refer to the health effects of non-viable microorganisms, such as non-viable probiotics, heat-killed probiotics, tyndallized probiotics, ghostbiotics, postbiotics or paraprobiotics (Collado et al., 2019). Using different terms to refer to the same phenomena may be misleading for all stakeholders and makes it challenging to comprehensively review published literature, for example when performing systematic reviews on the topic. The components of a preparation of non-viable microbes that may confer health benefits include microbial cell components, microbial metabolites or fermentation products. Different proposed definitions of postbiotic emphasized different

components as seen in the 2013 definition by Tsilingiri & Rescigno (Tsilingiri & Rescigno, 2013), which refers to any factor resulting from the metabolic activity of a probiotic or any released molecule capable of conferring beneficial effects to the host in a direct or indirect way. Other definitions have been proposed as well (Table 1).

These definitions provide a sense of how experts in this field conceptualize the concept of postbiotics. Each is limited to some extent. For example the definitions proposed by Tsilingiri & Rescigno (2013), Foo et al. (2019) and Johnson et al. (2019) are restricted to products produced by probiotic bacteria only, i.e. the probiotic status of the progenitor microorganisms must be demonstrated first. Implications of these definitions is that lactic acid produced by a probiotic would meet the definition, but chemically identical lactic acid produced by a microbe that lacks probiotic status would not. Compounds that could deliver a health benefit but that are produced by microbes that do not display probiotic status, are out of the scope of these definitions. The definition proposed by Aguilar-Toalá et al. (2018) does not require that the soluble factors secreted by live bacteria or released after bacterial lysis confer any health benefit. The definition proposed by Wegh et al. (2019) is limited to fermentation compounds produced, and retained, within a matrix. These compounds may include, according to the authors, metabolites, short-chain fatty acids (SCFAs), microbial cell fractions, functional proteins, extracellular polysaccharides (EPS), cell lysates, teichoic acid, peptidoglycan-derived muropeptides and pili-type structures. Then, microbial cell fractions (cell-walls for example) are considered part of the

Table 1. Proposed definitions for the term postbiotics.

Definitions	Reference
Any factor resulting from the metabolic activity of a probiotic or any released molecule capable of conferring beneficial effects to the host in a direct or indirect way.	Tsilingiri & Rescigno, 2013
Soluble factors (products or metabolic byproducts), secreted by live bacteria, or released after bacterial lysis, such as enzymes, peptides, teichoic acids, peptidoglycan-derived muropeptides, polysaccharides, cell surface proteins, and organic acids.	Aguilar-Toalá et al., 2018
Functional bioactive compounds, generated in a matrix during fermentation, which may be used to promote health.	Wegh et al., 2019
Non-viable metabolites produced by probiotics that exert biological effects on the hosts.	Foo et al., 2019
Non-viable bacterial products or metabolic byproducts from probiotic microorganisms that have positive effects on the host or microbiota.	Johnson et al., 2019
Compounds produced by microorganisms, released from food components or microbial constituents, including non-viable cells that, when administered in adequate amounts promote health and well-being.	Collado et al., 2019

Adapted from Salminen et al. 2021.

definition, whereas in the first three definitions mentioned, just metabolites were taken into consideration. In line with the definition of Wegh et al. (2019), it is the definition proposed by Collado et al. (2019), as it takes into consideration not only metabolites and fermentation products, but also cell fragments, and in addition non-viable microorganisms.

The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) is an international non-profit organization founded in 2002 and committed to advancing the science by supporting scientific discussions that lead to high-quality publications on topics of interest and educating stakeholders by creating tailored programs and materials that accurately represent current science. It promotes stewardship of the field by highlighting scientific progress, addressing misleading information and by communicating with regulators. ISAPP has published definitions for probiotics (Hill et al., 2014), prebiotics (Gibson et al., 2017), synbiotics (Swanson et al., 2020) and fermented foods (Marco et al., 2021). These definitions are produced by convening a panel of experts in different fields related to the topic of interest and after a thoughtful debate, a definition and its scope are proposed and published. Considering the different terms proposed for the health benefits that can be delivered by non-viable microorganisms and the different definitions proposed for metabolites or cell components derived from microbes, some of which included microbial cell or their fragments, ISAPP decided to convene a panel of experts to discuss these issues and to propose a definition for the term postbiotic. Experts in probiotics, adult and pediatric gastroenterology, pediatrics, metabolomics, regulatory affairs, microbiology, functional genomics, and microbial cellular physiology and host interactions/immunology participated in

the panel. ISAPP proposes that a postbiotic is *a preparation of inanimate microorganisms and/or their components that provide a health benefit to the target host* (Salminen et al., 2021).

When “dissecting” the definition, part by part, the term postbiotic suggest “after life” as it is a composite of the terms “post”, a prefix that refers to “after” and “biotic”, meaning living organisms. The term “preparation” recognizes that the specific formulation, including microbial biomass, matrices, and inactivation methods (heat, radiation, high pressure), may play a role in the beneficial effect. The word “inanimate” recognizes that the terms ‘dead’ or ‘inactive’, may suggest an inert material, rather than a material capable of conferring a health benefit, whereas “non-viable” may have a negative connotation. Being viable is an attribute for probiotics, then the wording “non-viable” may discourage non-specialized consumers in approaching postbiotics, as only a partial efficacy may be perceived in them. Finally, the term “components” recognizes that health effects may be mediated by a variety of different cell parts, metabolites or fermentation products.

In the ISAPP definition a postbiotic does not have to be derived from a probiotic. The ability of the progenitor microorganisms to confer a health benefit may be of mechanistic interest but is not the key factor. The final postbiotic preparation must be shown to confer a health benefit. The efficacy trial may be conducted with a microbe on its inanimate form, without knowing if it is a probiotic. Anyway, some strains may fit both the definition of probiotics and postbiotics, as it is the case of the strain of *Akkermansia muciniphila* used by Depommier et al. (2019), which was able to improve several metabolic parameters when it was administered to obese volunteers as viable (probiotic) or pasteurized culture (postbiotic). Another requisite is that a deliberate process to

terminate cell viability must be applied, this can be a heating step (in the same fermentor where the product is manufactured or by spray-drying) for most microbes or aerobic exposure for strict anaerobes. The final postbiotic product must contain inactivated microbial cells and/or metabolites or cell components, whereas a negligible number of viable cells remaining in the final product can also be expected. Safety and evidence of a health benefit in the target host is a common requisite for all biotics (probiotics, prebiotics, synbiotics). In contrast, viruses, including bacteriophages, vaccines, cell filtrates, purified microbial components (e.g., proteins, peptides, exopolysaccharides) or purified microbial metabolites (e.g., organic acids) do not fall under the category of postbiotics, as specific names are already available for them (butyric acid, for example).

Some technological considerations about postbiotics

Some microbiological and technological features are important factors when producing a postbiotic product. The proper identification of the culture used (a single microbe or a defined mix of strains), the description of the inactivation technology used to terminate cell viability and a description of the composition of the final product. Diverse options are available to terminate cell viability. Thermal processing is probably the most common and feasible one. Pasteurization, tyndallization or autoclaving are the most commonly used methods to confer enzymatic and microbiological stability in the food industry and they are highly likely to be used for the development of novel postbiotics. In particular, spray-drying is a low-cost dehydration technology that could be used to achieve, at the same time, the dehydration and heat-inactivation of a suspension of microbes (Salminen et al., 2021). Spray-dried infant formulas fermented with lactic acid bacteria and bifidobacteria, but not containing significant amounts of viable bacteria in the final product, are widely available in many countries and marketed as “containing postbiotics” (Salminen et al., 2020). In case the bioactive component of the postbiotic products is heat-sensitive, non-thermal inactivation technologies, originally developed for the inactivation of foodborne pathogens or spoilage microbes, could be used as well for the production of postbiotics. Non-thermal inactivation techniques (electric field, ultrasonication, high pressure, X-rays, ionizing radiation, high voltage electrical discharge, pulsed light, magnetic field heating, moderate magnetic field or plasma technology) could all be potentially applied to inactivate microorganisms and produce postbiotics.

The quantification of postbiotics is also a challenge considering that we will be dealing with non-culturable microbes and their cell components (or not). The easiest scenario for quantification would be when a postbiotic is composed by inanimate microbes only. As cells can no longer replicate, agar plating, the gold standard for the quantification of pro-

biotics, has no value for postbiotics. Instead, flow cytometry can be seen as the emerging alternative for microbial detection and enumeration. Results of flow cytometry in case of inanimate microbes can be expressed as total fluorescent units, and the use of specific pearls would allow to quantify postbiotics not only as a percentage of inanimate cells but also their concentration in g or ml of sample (Wilkinson, 2018).

Conclusions

The health benefits that can be delivered by non-viable microbes and their cell components (cell fragments, metabolites, fermentation products) has been known for a long time, but they have been called out using a variety of terms and definitions. The value of a consensus definition, if finally supported by all scientists, the industry, regulators, health professionals and consumers, is that it will facilitate communication to all stakeholders, it will allow to distinguish what is in and what is out of this category and it will allow to better track scientific papers for future systematic reviews and meta-analysis on the topic. Due to their potential enhanced safety and long-term stability, postbiotics have a promising future in the biotics family.

References

- Aguilar-Toalá JE, García-Varela R, García HS, Mata-Haro V, González-Córdova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol*. 2018; 75: 105-14.
- Collado MC, Vinderola G, Salminen S. Postbiotics: Facts and Open Questions. A Position Paper on the Need for a Consensus Definition. *Benef Microbes*. 2019; 10: 711-9.
- Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019; 25: 1096-103.
- Foo HL, Loh TC, Abdul Mutalib NE, Rahim RA. The myth and therapeutic potentials of postbiotics. In: Faintuch J, Faintuch S, editors. *Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and other Strategic Applications*. Elsevier; 2019. p. 201-11.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14: 194-502.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 506-14.
- Johnson CN, Kogut MH, Genovese K, He H, Kazemi S, Arsenaault RJ. Administration of a postbiotic causes immunomodulatory responses in broiler gut and reduces disease pathogenesis following challenge. *Microorganisms*. 2019; 7: 268.
- Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, Arrieta MC, Cotter PD, De Vuyst L, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 196-208.
- Ouwehand AC, Salminen SJ. The Health Effects of Cultured Milk Products with Viable and Non-Viable Bacteria. *Int Dairy J*. 1998; 8: 749-58.

- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 [In press]. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6.
- Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17: 687-701.
- Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: What else?. *Benef Microbes*. 2013; 4: 101-7.
- Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 4673.
- Wilkinson MG. Flow cytometry as a potential method of measuring bacterial viability in probiotic products: a review. *Trends Food Sci Technol*. 2018; 78: 1-10.

Evidence of postbiotic health benefits

Hania Szajewska

Department of Paediatrics, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland.

Correspondencia: hszajewska@wum.edu.pl

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):185-187

Abstract

A postbiotic were recently defined as a preparation of inanimate microorganisms and/or their components that confers a health benefit on the host. Effective postbiotics should contain inactivated microbial cells with or without metabolites or cell components that contribute to documented health benefits. This review summarizes the current evidence on the efficacy of postbiotics in children and adults. To identify relevant data, searches of MEDLINE and the Cochrane Library databases were performed in July 2021. Overall, evidence on health-promoting effects of postbiotics, albeit promising, is limited. As yet, no clear recommendations for or against the use of postbiotics can be formulated. Further studies on the health effects, potential mechanisms of action and safety of postbiotics are needed.

Keywords: Postbiotics; Infant Health; Children; Definitions; Microbiota; Microbiome.

Introduction

A consensus definition developed by the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) defines a postbiotic as a *'preparation of inanimate microorganisms and/or their components that confers a health benefit on the host'*⁽¹⁾. According to that definition, postbiotics can include metabolites, if accompanied by non-living microbial biomass (e.g., fermented foods with bacterial metabolites and microbial cells). However, neither filtrates without cell components, purified microbial components or metabolites nor vaccines are classed as postbiotics. **Purified microbe-derived substances such as, for example, butyric or lactic acid should**

be named by their specific chemical name and are not considered postbiotics. The underlying mechanisms behind the health benefits of postbiotics include modulating the host microbiota, enhancing epithelial barrier functions, modulating local and systemic immune responses, modulating metabolic responses and systemic signaling via the nervous system⁽¹⁾. This review summarizes the current evidence from randomized controlled trials (RCTs) or their meta-analyses on the efficacy of postbiotics in children and adults. To identify relevant data, searches of MEDLINE and the Cochrane Library databases were performed in July 2021.

Postbiotics in children

Fermented infant formulas for term infants

Fermented formulas are those fermented with lactic acid-producing bacteria during the production process and not containing significant amounts of viable bacteria in the final product. In 2007, the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition concluded that the available data do not allow general conclusions to be drawn on the effects of fermented formulas for infants⁽²⁾. In a 2015 updated systematic review⁽³⁾, five RCTs (n=1,326) evaluating fermented infant formulas containing *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus*⁽⁴⁻⁸⁾. Compared with standard formula, the use of fermented formula resulted in similar weight and length gain during the study period. Data from one RCT⁽⁶⁾, albeit large, suggested the effectiveness of fermented formula in preventing and treating acute diarrhea. Limited data also suggested that fermented formula has the potential to reduce some, albeit not well-defined, digestive symptoms. The use

of fermented infant formula had no effect on preventing cow's milk allergy.

More recent RCTs, not included in a 2015 review, evaluated the safety and efficacy of fermented or partly fermented infant formulas with various additional compounds (single or in a combination) such as 3'-galactosyllactose, 2'-fucosyllactose, and/or a specific prebiotic mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. Overall, these trials showed that such formulas are safe and well-tolerated in healthy term infants⁽⁹⁻¹¹⁾.

Fermented formulas in preterm infants

One RCT (n= 58) showed reduced incidence of abdominal distension and significantly lower fecal calprotectin levels in infants fed preterm formula fermented by *B. breve* C50 and *Str. thermophilus* compared with standard preterm formula⁽¹²⁾.

Management of acute gastroenteritis

A meta-analysis⁽¹³⁾ of four RCTs (304 children aged 1-48 months)⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ of varying methodological quality showed that heat-inactivated *Lactobacillus acidophilus* LB reduced the duration of diarrhea in hospitalized, but not outpatient, children compared with a placebo. The chance of a cure on day 3 was similar in both groups, but *L. acidophilus* LB increased the chance of cure on day 4.

One small RCTs (n= 25) investigated the effect of heat-inactivated *L. casei* GG compared with viable *L. casei* GG in children with acute rotavirus diarrhea. Clinical recovery from rotavirus diarrhea was similar in both groups⁽¹⁸⁾.

Prevention and treatment of common infectious diseases

A 2020 systematic review⁽¹⁹⁾ (search date: March 2019) evaluated evidence on the use of postbiotics to prevent and treat common infectious diseases among children younger than five years. Seven RCTs involving a total of 1,740 children met the inclusion criteria. In therapeutic trials, compared with the placebo, supplementation with heat-killed *L. acidophilus* LB reduced the duration of diarrhea (4 RCTs; n= 224; mean difference -20.3 h; 95% CI -27.1 to -13.6). For preventive trials, the pooled results from two RCTs (n= 537) showed that, compared with the placebo, heat-inactivated *L. paracasei* CBA L74 reduced the risk of diarrhea (relative risk [RR] 0.51; 95% CI 0.37–0.71), pharyngitis (RR 0.31; 95% CI 0.12–0.83) and laryngitis (RR 0.44; 95% CI 0.29–0.67).

One additional RCT investigated the effect of micronutrients (including zinc) with or without heat-inactivated *L. acidophilus* compared to a placebo in 75 infants aged 6–12 months who are at high risk for diarrhea-related mortality (defined as at least one episode of diarrhea in the preceding two weeks). The prevalence of diarrhea was 15% in the

micronutrient group, 26% in the micronutrient with *L. acidophilus* group, and 26% in the placebo group. It was concluded that the intervention with heat-inactivated *L. acidophilus* had a negative effect in these children⁽²⁰⁾.

Cow's milk allergy management

Kirjavainen et al.⁽²¹⁾ evaluated the effect of an extensively hydrolyzed whey formula (EHWF) supplemented with live or killed *Lactobacillus* GG (LGG) compared with non-supplemented EHWF in 35 infants (mean age 5.5 months) with atopic eczema and cow's milk allergy. The authors reported significant reductions in the Scoring Atopic Dermatitis scores in the EHWF group, EHWF/viable LGG group, and EHWF/heat-inactivated LGG group (baseline vs. end of a 1-month intervention). No adverse events in the EHWF group and the EHWF/viable LGG group were reported. However, compared with these two groups, the administration of the EHWF/heat-inactivated LGG resulted in a significantly higher risk of diarrhea ($P= 0.05$).

Non-clinical outcomes

A number of studies evaluated additional non-clinical effects^(4,6,22,23). For example, the use of fermented formula reduced fecal pH values. However, whether the fecal pH reduction per se is of benefit is not well established. The same applies to other stool parameters such as fecal IgA levels and bifidobacteria levels.

Postbiotics in adults

In adults, the conditions for which postbiotics have been studied in RCTs and showed positive effects include:

- *Helicobacter pylori* eradication (n= 120; a lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus*)⁽²⁴⁾;
- Irritable bowel syndrome (n= 443; heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001)⁽²⁵⁾;
- Chronic diarrhea (n= 133; heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB)⁽²⁶⁾;
- Chronic stress (n= 60; heat-inactivated, washed *Lactobacillus gasseri* CP2305)⁽²⁷⁾.

Conclusions

Overall, evidence on health-promoting effects of postbiotics, albeit promising, is limited. As yet, no clear recommendations for or against the use of postbiotics can be formulated. Further studies on the health effects, potential mechanisms of action and safety of postbiotics are needed.

References

1. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 [In press]. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun 15; PMID: 33948025.

2. Agostoni C, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Moreno L, Puntis J, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Fermented infant formulae without live bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 392-7.
3. Szajewska H, Skórka A, Pieścik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2015; 174: 1413-20.
4. Indrio F, Ladisa G, Mautone A, Montagna O. Effect of a fermented formula on thymus size and stool pH in healthy term infants. *Pediatr Res.* 2007; 62: 98-100.
5. Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaïnes P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65: 175-83.
6. Mullie C, Yazourh A, Thibault H, Odou MF, Singer E, Kalach N, et al. Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum*-infantis and *Bifidobacterium breve* in infants: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Res.* 2004; 56: 791-5.
7. Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39: 147-52.
8. Roy P, Aubert-Jacquin C, Avart C, Gontier C. Benefits of a thickened infant formula with lactase activity in the management of benign digestive disorders in newborns. *Arch Pediatr.* 2004; 11: 1546-54.
9. Vandenplas Y, de Halleux V, Arciszewska M, Lach P, Pokhlylko V, Klymenko V, et al.; On Behalf Of The Voyage Study Group. A partly fermented infant formula with postbiotics including 3'-GL, specific oligosaccharides, 2'-FL, and milk fat supports adequate growth, is safe and well-tolerated in healthy term infants: A double-blind, randomised, controlled, multi-country trial. *Nutrients.* 2020; 12: 3560.
10. Huet F, Abrahamse-Berkeveld M, Tims S, Simeoni U, Beley G, Savagner C, et al. Partly fermented infant formulae with specific oligosaccharides support adequate infant growth and are well-tolerated. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63: e43-53.
11. Rodriguez-Herrera A, Mulder K, Bouritius H, Rubio R, Muñoz A, Agosti M, et al. Gastrointestinal tolerance, growth and safety of a partly fermented formula with specific prebiotics in healthy infants: A double-blind, randomized, controlled trial. *Nutrients.* 2019; 11: 1530.
12. Campeotto F, Suau A, Kapel N, Magne F, Viallon V, Ferraris L, et al. A fermented formula in pre-term infants: clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up-regulation of faecal secretory IgA. *Br J Nutr.* 2011; 105: 1843-51.
13. Szajewska H, Ruszczyński M, Kolaček S. Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children. *Acta Paediatr.* 2014; 103: 249-55.
14. Bouilloche J, Mouterde O, Mallet E. Management of acute diarrhea in infants and toddlers - Controlled-study. *Ann Pediatr (Paris).* 1994; 41: 457-63.
15. Simakachorn N, Pichaiapat V, Rithipornpaisarn P, Kongkaew C, Tongpradit P, Varavithya W. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30: 68-72.
16. Salazar-Lindo E, Figueroa-Quintanilla D, Caciono M, Reto-Valiente V, Chauviere G, Colin P; Lacteol Study Group. Effectiveness and safety of *Lactobacillus* LB in the treatment of mild acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 571-6.
17. Liévin-Le Moal V, Sarrazin-Davila LE, Servin AL. An experimental study and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the antisecretory activity of *Lactobacillus acidophilus* strain LB against nonrotavirus diarrhea. *Pediatrics.* 2007; 120: e795-803.
18. Kaila M, Isolauri E, Saxelin M, Arvilommi H, Vesikari T. Viable versus inactivated *Lactobacillus strain* GG in acute rotavirus diarrhoea. *Arch Dis Child.* 1995; 72: 51-3.
19. Malagón-Rojas JN, Mantziari A, Salminen S, Szajewska H. Postbiotics for preventing and treating common infectious diseases in children: A systematic review. *Nutrients.* 2020; 12: 389.
20. Sharieff W, Bhutta Z, Schauer C, Tomlinson G, Zlotkin A. Micronutrients (including zinc) reduce diarrhoea in children: the Pakistan Sprinkles Diarrhoea Study. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 573-9.
21. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36: 223-7.
22. Berni Canani R, De Filippis F, Nocerino R, Laiola M, Papparo L, Calignano A, et al. Specific signatures of the gut microbiota and increased levels of butyrate in children treated with fermented cow's milk containing heat-killed *Lactobacillus paracasei* CBA174. *Appl Environ Microbiol.* 2017; 83: e01206-17.
23. Campeotto F, Butel M, Kalach N, Derrieux S, Aubert-Jacquin C, Barbot L, et al. High faecal calprotectin concentrations in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: 353-5.
24. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F, Pola P, et al. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 1625-9.
25. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 658-66.
26. Xiao SD, Zhang DZ, Lu H, Jiang SH, Liu HY, Wang GS, et al. Multi-center, randomized, controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB in patients with chronic diarrhea. *Adv Ther.* 2003; 20: 253-60.
27. Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, Tanaka H, Rokutan K. Health benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 tablets in young adults exposed to chronic stress: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients.* 2019; 11: 1859.

GPC y diarrea aguda infantil: Estado actual

Fernando Alonso Medina Monroy

Pediatra Gastroenterólogo del Centro Médico Nacional de la Raza, México. Universidad El Bosque. Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos Universidad Europea de Madrid. Máster en Hepatología, Universidad Cardenal Herrera, Valencia, España. Experto Universitario en Alergia Pediátrica en la Universidad San Jorge, Salamanca. Presidente de la Asociación Colombiana de Probióticos y Prebióticos (ACOPYP). Miembro de la junta directiva de SEMiPyP. Director Médico y Científico del Centro Médico UGANEP en Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: famm1962@hotmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):188-190

Las Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología, ESPGHAN y colombianas nos dan una orientación importante en el manejo de la enfermedad diarreica aguda, ayudando así a tener una resolución pronta de dicha patología.

Estadísticamente sabemos que la diarrea aguda es la segunda causa de mortalidad en niños menores de 5 años en países con ingreso del Producto Interior Bruto (PIB) medio y bajo, después de las enfermedades respiratorias. En países con PIB alto no es causa de mortalidad, sino de morbilidad, y las cifras actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportan cada año que hay aproximadamente 1.700 millones de casos de enfermedad diarreica aguda en Latinoamérica y el Caribe y una mortalidad de aproximadamente 525.000 menores de 5 años de edad, siendo los países más afectados los africanos y del sudeste asiático.

Debido a esta situación se han buscado múltiples medios para contener esta patología y uno de ellos son los probióticos; la OMS los ha definido como “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del huésped”.

Uno de los pioneros en descubrir la acción de los probióticos para el manejo de la diarrea fue el microbiólogo francés Henry Boulard; durante sus viajes a Indochina observó que al tratar un brote de cólera los nativos consumían preparaciones a base de frutos tropicales llamados lichi y mangostán, lo que detenía la evolución sintomática. Al estudiar más a fondo se encontró una levadura que crecía más rápido que otras levaduras de su misma especie a temperaturas muy altas, posteriormente se le denomina *Saccharomyces boulardii*, siendo patentado y reconocido mundialmente.

Otro probiótico utilizado en el tratamiento de la diarrea aguda es el *Lactobacillus* GG (LGG), una bacteria descubierta en 1985 por los doctores Sherwood H. Gorbach y Barry R. Goldin, de la Tufts University en Boston; su nombre GG proviene de conjuntar sus apellidos (Gorbach y Goldin).

Finalmente el *L. reuteri* fue identificado como una especie distinta en 1980 por Kandler y cols.; posteriormente se descubre la primera cepa de *L. reuteri* para uso humano, el *L. reuteri* DSM 17938, cepa que se aisló en 1990 de la leche materna de una madre peruana que vivía en los Andes.

Estos tres probióticos son recomendados por ESPGHAN/ESPID 2014, por el grupo de trabajo sobre probióticos de la ESPGHAN apoyados por varios metaanálisis con ECA, además de la Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología Probióticos y Prebióticos publicadas en febrero de 2017.

Podemos agregar a este selecto grupo la cepa *Bacillus clausii* UBBC-07, que ha demostrado en varios estudios, especialmente en la India, efectos beneficiosos para el control de la duración de la diarrea y la disminución de la frecuencia de las deposiciones al cuarto día cuando es comparado con el grupo placebo.

Pero poder definir el concepto de diarrea también se ha vuelto un verdadero problema; en una publicación se valoraron 138 estudios, se utilizaron 64 diferentes definiciones únicas de diarrea y 69 definiciones de resolución de la incidencia y duración de la diarrea, siendo muy heterogénea la definición del término.

La OMS define a la diarrea como: “La deposición con frecuencia de tres o más veces al día o con una frecuencia mayor que la normal para la persona, de heces sueltas o líquidas”.

das”. Los protocolos de la SEGHNPA-AFP definen la diarrea como: “Un aumento en el número de deposiciones y/o una disminución en su consistencia de instauración rápida”; las guías colombianas de diarrea la definen como: “La presencia de heces líquidas o acuosas, asociada a un aumento de la frecuencia de al menos tres en 24 horas, que puede ir acompañada de vómito y/o fiebre. La duración del episodio debe ser menor de 14 días”.

El patógeno identificado por causar la enfermedad diarreica aguda (EDA) con mayor frecuencia es el rotavirus, un virus sin envoltura de dos cápsides; su genoma está compuesto de 11 segmentos de ARN bicatenario, que codifican seis proteínas estructurales y cinco no estructurales, siendo un virus estable en el medioambiente; existen 8 grupos, denominados desde la A hasta la H (B, C, D, E, F, G). El rotavirus A produce más del 90% de las infecciones en humanos; respecto a las bacterias, las más asiduamente aisladas son *Escherichia coli* (entero-patógena y entero-toxigénica), la *Salmonella* y el *Campylobacter* tienen una frecuencia relativamente baja, sin embargo no se han logrado identificar los microorganismos patógenos hasta en el 45% en los niños que presentan diarrea aguda.

Las alteraciones observadas en pacientes con EDA son:

1. Disminución de la diversidad de especies que componen la microbiota bacteriana intestinal, afectando la abundancia de tres géneros: *Prevotella*, *Staphylococcus* y *Atopobium*.
2. El Norovirus se combina con bacterias comensales y/o con bacterias patógenas, desencadenando procesos inflamatorios.
3. Se incrementa la producción de antivirales naturales como los interferones, produciendo un efecto paradójico, atacando al propio organismo y provocando graves lesiones intestinales.

Esta susceptibilidad individual depende en gran parte del patrimonio genético, la diversidad de la microbiota bacteriana intestinal, el uso de los antibióticos y las infecciones simultáneas; de ahí se desprende la amplia gama de síntomas y de efectos a largo plazo.

Respecto al diagnóstico en la EDA, debemos tener en cuenta la necesidad de solicitar un coprológico o coprocópico en los casos de diarrea con duración de más de 7 días o en casos de diarrea con sangre; el coprocultivo se debe solicitar cuando hay sospecha o presencia de bacteriemia o septicemia y, finalmente, no se recomienda en forma rutinaria el examen directo de materia fecal, coprológico o coprocópico en los niños con EDA.

En el ámbito del manejo y la vigilancia en menores de 5 años con EDA es necesario valorar el grado de deshidratación; si está ausente se deberá tratar en el hogar con sus padres o cuidadores, reconociendo los signos de alarma. El tratamiento intrahospitalario tiene indicaciones específicas tales como: 1) más de 10 deposiciones en las últimas 24 horas, 2) más de 5 vómitos en las últimas 4 horas; en caso

que presente algún grado de deshidratación se deberá dejar en observación hasta su total recuperación.

Otra de las causas de diarrea que se debe tener en cuenta es la diarrea asociada al uso de los antibióticos. Sabemos que la frecuencia llega a casi el 30% de todos los sujetos tratados con antibióticos; hay una modificación en su tránsito intestinal con deposiciones disminuidas en consistencia desde los 3 días al inicio del tratamiento; el tipo de diarrea es funcional y es causada por la disbiosis secundaria a los antibióticos, generalmente se presenta sin fiebre, podría no ser grave, es transitoria y remite al dejar los antibióticos. La disbiosis se inicia a las primeras 24 horas del tratamiento con antibiótico y podría durar hasta 6 semanas después de suspender los antibióticos.

En un estudio se evaluó la microbiota total con ADNr 16S, MB activa (ARNr 16S), Metagenoma, Metatranscriptoma (ARNm), Metametaboloma con cromatografía líquida de alto rendimiento y Metaproteoma por cromatografía líquida en un paciente sometido a terapia AB durante 14 días. La terapia consistió en la aplicación intravenosa combinada de ampicilina/sulbactam y cefazolina en el día del ingreso y continuó con cefazolina intravenosa durante 14 días. Se observó que en el sexto día presentó una reducción temprana de las bacterias Gram negativas, en el día 11 un colapso general en la diversidad y colonización por bacterias resistentes, en el día 14 inicia un recrecimiento de las bacterias Gram positivas y finalmente en el día 40 se presentó la restauración de la microbiota original, similar a la que el paciente tenía al inicio del tratamiento; además se observó que presentó una menor capacidad de producción de proteínas y menor capacidad para asimilar el hierro y producir moléculas esenciales en el organismo.

En la mayoría de las guías se ha observado que los probióticos son una herramienta terapéutica en más del 40% de los casos para el manejo de la diarrea aguda, la diarrea asociada al uso de los antibióticos y la diarrea del viajero; además, la evidencia científica es notoria, afirmando que consiguen acortar la duración de la diarrea cerca de 24 horas.

Cochrane, en su última revisión, en 57 de 63 ensayos clínicos controlados aleatorizados realizados en niños reporta la disminución en un día de la duración de la diarrea, del número de deposiciones al segundo día de tratamiento y la disminución del riesgo de que la diarrea continúe por más de 4 días. Si tasamos estos datos en cifras económicas el rendimiento es útil y beneficioso para la comunidad.

De todos los probióticos, uno de los más estudiados es el *Saccharomyces boulardii*. En un estudio realizado a 3.450 niños se comprobó la reducción de la diarrea en una media cercana a 1,06 días; además, en dicho estudio también se observó que redujo significativamente la duración de la hospitalización y el riesgo de continuar con la diarrea desde el segundo al séptimo día de evolución.

El uso de *L. reuteri* DSM 17938 en gastroenteritis aguda en niños redujo la duración de la diarrea 0,87 días y también

se asoció con una reducción de la duración de la hospitalización de 0,54 días.

Finalmente, el *Lactobacillus rhamnosus* GG también redujo notablemente la duración de la diarrea en pacientes que llevaban menos de tres días de tratamiento.

En un estudio para valorar la efectividad y seguridad de 27 diferentes intervenciones para el manejo de la diarrea en niños, se llevó a cabo una interesante revisión sistemática y metaanálisis en red donde se lograron reunir 180 estudios con 32.832 niños; de los 42 países participantes la mayoría eran de ingresos del PIB bajos y medios; los diferentes esquemas de manejo en su mayoría estuvieron por encima del estándar. La combinación *Saccharomyces boulardii* (SB) + zinc (ZN), y diosmectita (un silicato natural de aluminio y magnesio) + ZN fueron consideradas como entre las mejores intervenciones, con una reducción en la duración de la diarrea entre 35 a 40 horas; la calidad de la evidencia GRADE fue moderada a alta. Estos resultados se deberían tomar con precaución, ya que fueron reportados en países con PIB medio y bajo. En dicho estudio, los simbióticos, el zinc, la loperamida y las combinaciones ZN + micronutrientes y ZN + fórmulas libres de lactosa se consideraron inferiores, con una reducción de la diarrea entre 17 a 25 horas.

Entre las intervenciones que produjeron efectos secundarios una fue el zinc, asociado a la presencia de vómitos, y muy utilizado en países con PIB bajo. Aunque el zinc podría tener un efecto negativo en pacientes que presenten vómitos, no hay reportes que ayuden a determinar cómo de importantes pueden ser los episodios de vómitos y su efectiva administración. La loperamida fue la única intervención con más efectos secundarios que estándar.

Finalmente, podemos concluir que todas las intervenciones que se analizaron, a excepción de la vitamina A, los micronutrientes, prebióticos y la caolín-pectina, fueron mejo-

res que el placebo para reducir la duración de la enfermedad diarreica aguda en niños.

Bibliografía

- Organización Mundial de Gastroenterología. Probióticos y Prebióticos. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología (2017). Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probioticsand-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59: 132-52
- Flórez ID, Contreras JO, Sierra JM, Granados CM, Lozano JM, Lugo LE, et al. Guía de práctica clínica de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años. Diagnóstico y tratamiento. *Pediatría.* 2015; 48: 29-46.
- Wicęrs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenne I, et al. Cómo los probióticos afectan la microbiota. *Font Cell Infect Microbiol.* 2020; 9: 454.
- Giannelli FR. Diarrea asociada a antibióticos. *JAAPA.* 2017; 30: 46-7.
- Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A, Eismann K, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut.* 2013; 62: 1591-601.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58: 531-9.
- Patro-Gołąb B, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for treating acute gastroenteritis in children. An update. *Nutrients.* 2019; 11: 2762
- Szajewska H, Kołodziej M, Zalewski BM. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children—a 2020 update. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 678-88.
- Sudha MR, Jayanthi N, Pandey DC, Verma AK. *Bacillus clausii* UBBC07 reduces severity of diarrhoea in children under 5 years of age: a double-blind placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 2019; 10: 149-54.
- Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean M, O'Connell KJ, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2002-14.

Diarrea aguda en la infancia: uso de probióticos adyuvantes para su tratamiento

Rodrigo Vázquez Frias

*Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.*

Correspondencia: rofaf@yahoo.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):191-194

La enfermedad diarreica aguda (EDA) en la infancia sigue siendo una causa frecuente de morbimortalidad en los niños. Los niños menores de 5 años pueden experimentar entre 1 y 5 episodios por año⁽¹⁾. La malnutrición, agua no potable y poca sanidad continúan siendo los principales factores de riesgo para la EDA⁽²⁾. En América Latina existen diferencias en las densidades poblacionales, una composición étnica heterogénea y la gran diversidad de situaciones socioeconómicas, políticas, educativos, sistemas de salud e incluso geográficas con diversos climas, que hacen que existan realidades contrastantes en patologías específicas como lo es la EDA, la cual se sugiere deba ser tratada desde una perspectiva sindémica⁽³⁾. La EDA se coloca como la cuarta causa de mortalidad en niños menores de cinco años en el mundo⁽⁴⁾ y la mayoría de las muertes se presentan en países de bajos y medianos ingresos, donde la mayoría de los países latinoamericanos pertenecen⁽⁵⁾. La mayor incidencia de EDA están concentradas en las comunidades marginadas de esos países⁽⁶⁾. Existe discrepancia entre la tasa de morbilidad y la de mortalidad, lo cual puede ser resultado de los factores diferenciadores previamente mencionados e incluso por subregistro. Dentro de los países con mayor tasa de eventos de EDA por 100.000 habitantes en Latinoamérica, en el 2015, se encuentran Brasil, México, Colombia y Perú, pero los que mayor mortalidad por cada 100.000 habitantes tuvieron fueron Haití, Guatemala y Bolivia; esto nos habla de diferentes realidades y escenarios que deben de ser tomados en cuenta⁽⁴⁾. En contraste, los países con mayores ingresos como lo puede representar España, es infrecuente que las EDA tengan un desenlace fatal. Existe una correlación entre menor índice de desarrollo humano, que es un indicador del Programa de las Naciones Unidas para el

Desarrollo, mediante el cual, se estima la calidad de vida un país, con mayor tasa de mortalidad por diarreas⁽³⁾. Sin duda alguna la inmunización contra rotavirus en la gran mayoría de los países de Latinoamérica ha impactado de forma positiva en disminuir las tasas de morbilidad de EDA causado por rotavirus, pero como sucede de forma habitual cuando un agente etiológico deja de ser el preponderante, otro toma su lugar, como parece ser en este caso Norovirus, el cual puede tener un fenotipo de la EDA un poco diferente⁽⁷⁻⁹⁾.

El principal objetivo del tratamiento de EDA, sobre todo en la etapa pediátrica, es evitar o tratar la deshidratación y evitar o tratar la desnutrición asociada⁽¹⁰⁾. El tratamiento clínico de la diarrea aguda en niños está bien establecido y cuya piedra angular lo constituyen las sales de rehidratación oral (SRO) y la realimentación temprana⁽¹¹⁾. Existen adyuvantes a las SRO que se han utilizado para disminuir la gravedad de la enfermedad, así como acortar el tiempo de duración de la diarrea, como lo son el zinc, el racecadotriilo, agentes adsorbentes como el carbón y la diosmectita, probióticos, agentes antibacterianos y antivirales, y la loperamida. Esta última, a pesar de haber mostrado evidencia clínica de reducir la diarrea, está contraindicado en lactantes y niños pequeños, debido a sus eventos adversos graves, por lo que no está incluido dentro de las guías de práctica clínica en pediatría⁽¹²⁾. De acuerdo a un consenso internacional y con el objetivo de reducir el tiempo de duración de la diarrea se puede considerar el uso de algunos medicamentos con eficacia probada para tal objetivo; dentro de estos se encuentra el racecadotriilo, la diosmectita y los probióticos⁽¹³⁾.

En los últimos años se han incrementado los estudios acerca de la utilidad clínica de los probióticos, que basado en su defi-

nición de microorganismos vivos que, cuando se administran en una cantidad adecuada, confieren beneficios en la salud del hospedero, deben de mostrarse evidencia de su utilidad⁽¹⁴⁾. Diversas guías internacionales los colocan como adyuvantes eficaces en el tratamiento de la EDA⁽¹³⁻¹⁶⁾, sin embargo, no existe uniformidad en cuanto a su recomendación, por lo que algunas guías regionales no los consideran dentro del manejo de la EDA⁽¹⁷⁾. Actualmente se reconoce que los efectos de los probióticos no pueden ser generalizados, por lo que se tiene que identificar claramente la evidencia sobre la eficacia cepa-específica, sobre un padecimiento en específico, a una dosis específica. Las cepas probióticas que han sido evaluadas en al menos dos ensayos clínicos, y que se ha demostrado que tienen eficacia para el manejo de la EDA son (en estricto orden alfabético): *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Limosilactobacillus reuteri* y *Saccharomyces boulardii*⁽¹²⁾. En la tabla 1 se muestran las dosis recomendadas. Es importante hacer notar que a pesar de la gran cantidad de estudios que hay con respecto al uso de cepas probióticas para el tratamiento de la EDA, no hay un consenso sobre cuál es la variable de desenlace más adecuada ni uniformidad en su medición, lo cual dificulta considerablemente la comparación de la evidencia.

De acuerdo a la información vertida de un metanálisis reciente que conjuntó los datos de 19 ensayos clínicos controlados en 4.073 niños, realizados la mayoría de ellos en Europa y Asia, se determinó que *Lactobacillus (L) rhamnosus* GG reduce la duración de la diarrea (diferencia media -24.02 h, IC 95% -36,58 a -11,45; I² = 98%) en comparación con placebo o no tratamiento, sobre todo con dosis altas del probiótico⁽¹⁸⁾. A pesar de esto, la eficacia de *L. rhamnosus* GG y en general de los probióticos, estuvo en entre dicho debido a los resultados de un estudio que correspondió a un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego placebo controlado en donde se evaluó la eficacia de *L. rhamnosus* GG a una dosis de 1x10¹⁰ UFC dos veces al día por 5 días, en 971 niños de 3 meses a 4 años de vida con EDA no mostró diferencia en la duración de la diarrea⁽¹⁹⁾. Sin embargo, este estudio presenta consideraciones metodológicas importantes de hacer mención, en la mayoría de los pacientes enrolados la EDA llevaba alrededor de 2 días de evolución y sabemos que mucho del efecto esperado de los probióticos se da cuando se inician de forma temprana, por lo que podría corroborar este estudio es que esta cepa probiótica, a esta dosis, no funcionan si se inicia de forma tardía; además, se reporta que a la mayoría de los pacientes no se les dio ningún tratamiento para la EDA, cuando se sabe que la piedra angular del tratamiento de la EDA son las SRO^(20,21). Otro ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego placebo controlado en donde se evaluó la eficacia de una combinación e dos cepas de probióticos *L. rhamnosus* R0011 (que es una cepa diferente a la de *L. rhamnosus* GG, por lo que no se debe de extrapolar los resultados) y *L. helveticus* R0052 (relación 95:5) a una dosis de 4x10⁹ UFC dos veces al día

Tabla 1. Cepas probióticas utilizadas en el manejo adyuvante de la enfermedad diarreica aguda.

Cepa probiótica	Dosis
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	1 x 10 ¹⁰ UFC/día
<i>Limosilactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 x 10 ⁸ UFC/día
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNC I 745	250 a 750 mg/día
<i>Bacillus clausii</i> SIN, O/C, T y NR	2-4 x 10 ⁹ UFC/día

UFC: unidades formadoras de colonias.

por 5 días, en 886 niños de 3 a 48 meses de vida con EDA, con una metodología muy similar al estudio previamente comentado, no mostró diferencia en la duración de la diarrea⁽²²⁾. Las consideraciones metodológicas son similares al estudio previamente mencionado, por lo que los resultados se deberán de interpretar con cautela.

Limosilactobacillus reuteri, previamente conocido como *Lactobacillus reuteri*, pero que debido a una reclasificación taxonómica tuvo un cambio en su nomenclatura y que también se abrevia como *L. reuteri*, también ha sido utilizado en el manejo de la EDA. La cepa de *L. reuteri* DSM 17938, es la que ha demostrado evidencia en el tratamiento de la EDA. Una revisión sistemática reciente que conjuntó los datos de 4 ensayos clínicos controlados en 347 niños, se determinó que *L. reuteri* DSM 17938 reduce la duración de la diarrea (diferencia media -24,02 h, IC 95% -34,32 a -7,44; I² 72%) en comparación con placebo o no tratamiento⁽²³⁾. También se demostró que reduce el tiempo de hospitalización, aunque con resultados de significancia marginal (diferencia media -12,96 h, IC 95% -26,16 a 0,00; I² 83%).

En una revisión sistemática con metanálisis, publicada recientemente, en el que se incluyó la información proveniente de 23 ensayos clínicos en 3.450 niños, se mostró que *Saccharomyces boulardii* CNC I 745 en adición a la terapia de rehidratación es efectiva para reducir la diarrea en comparación con placebo o no tratamiento (diferencia media -25,44 horas, IC 95% -31,68 a -18,96), a una dosis entre 250 y 750 mg al día; aunque con una heterogeneidad alta entre los estudios (I² = 91%)⁽²⁴⁾.

Otras cepas que también han sido utilizadas y que han mostrado limitada evidencia son: *Bifidobacterium (B) animalis lactis*⁽²⁵⁾, *Bacillus clausii* O/C, N/R, SIN, y T⁽²⁶⁾, *Bacillus clausii* UBBC-07⁽²⁷⁾, *Bacillus coagulans* LBSC⁽²⁸⁾, y algunas otras combinaciones de cepas probióticas como *L. acidophilus* y *B. animalis*, o bien, *Streptococcus thermophilus*, *B. animalis lactis*, *L. acidophilus*⁽²⁹⁾.

Los postbióticos, definidos como preparaciones de microorganismos inanimados y/o sus componentes, que confieren un efecto benéfico en el hospedero podrían tener utilidad en el manejo de la EDA⁽³⁰⁾. Hasta el momento la

información es muy limitada y solo se cuenta con información del liofilizado de *Lactobacillus acidophilus* LB, que contiene productos derivados de *L. fermentum* y *L. delbrueckii*, es decir, un postbiótico ha sido utilizado como adyuvante en el tratamiento de la EDA⁽³¹⁾; una revisión sistemática realizada por Szajewska y colaboradores, mostró superioridad en la eficacia sobre el placebo con una disminución de 21,57 h la duración de la diarrea (IC95%: -26,54 a -16,61; I²= 24 %)⁽³²⁾.

Es necesario desarrollar aún más estudios, principalmente con las cepas probióticas de evidencia limitada, con el objetivo de dar recomendaciones más sólidas como adyuvantes en el tratamiento de la EDA.

La eficacia de las cepas probióticas mencionadas ha sido demostrada principalmente en el contexto de EDA causada por virus, por lo que en sitios donde la incidencia de infecciones parasitarias y bacterianas, y en poblaciones donde las deficiencias nutricionales son mayores, pudieran potencialmente no ser tan eficaces, por lo que se requieren de hacer más estudios en estos contextos⁽³³⁾.

Conclusiones

Existen diferencias demográficas y socioeconómicas importantes que impactan en la morbimortalidad de la EDA. El manejo de la EDA sigue siendo la prevención/tratamiento de la deshidratación y de la desnutrición asociada, mediante el uso de las soluciones de rehidratación oral, la realimentación temprana y zinc. Existe evidencia de que se puede considerar el uso de agentes adyuvantes para intentar reducir el tiempo de duración de la diarrea, tales como la diosmectita, el racecadotril y ciertas cepas probióticas. Es importante siempre tener el concepto de cepa especificidad, por lo que solo se deberán de considerar aquellas cepas que han mostrado eficacia para el tratamiento de la EDA.

Bibliografía

- Guarino A, Aguilar J, Berkley J, et al. Acute gastroenteritis in children of the world: What needs to be done? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70: 694-701.
- Global Burden of Diarrhoeal Diseases Collaborators 2016. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18: 1211-28.
- Herrera-Benavente IF, Comas-García A, Mascareñas de los Santos AH. Impacto de las enfermedades diarreicas agudas en América Latina. Justificación del establecimiento de un Comité de Enfermedades Diarreicas en SLIPE. *Rev Latinoam Infectol Ped* 2018; 31(1): 8-16.
- Global Burden of Diarrhoeal Diseases Collaborators 2015. Estimates of global, regional, national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 909-48.
- Fischer WC, Aryee MJ, Boschi PC, Black RE. Estimating diarrhea mortality among young children in low and middle income countries. *PLoS ONE.* 2012; 7: e29151.
- Fischer WC, Perin J, Aryee MJ, et al. Diarrhea incidence in low- and middle-income countries in 1990 and 2010: a systematic review. *BMC Public Health.* 2012; 12: 220.
- Rosette KL, Vos T, Mokdad AH, et al. Indirect Rotavirus vaccine effectiveness for the prevention of rotavirus hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2018; 98: 1197-201.
- Velázquez RF, Linhares AC, Muñoz S, et al. Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. *BMC Pediatr.* 2017; 17: 14.
- O’Ryan M, Riera-Montes M, Lopman B. Norovirus in Latin America: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36: 127-34.
- OPS Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de la diarrea: Manual Clínico para los Servicios de Salud. Washington, D.C.: OPS; 2008. p. 1-80.
- Organización Mundial de la Salud. The Treatment of Diarrhea – A manual for physicians and other senior health workers, WHO/CAH/03.7, Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005. p. 1-44.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al; Working Group on Probiotics and Prebiotics of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Use of probiotics for the management of acute gastroenteritis in children: An update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 71: 261-9.
- Lo Vecchio A, Vandenplas Y, Benninga M, et al. An international consensus report on a new algorithm for the management of infant diarrhoea. *Acta Paediatr.* 2016; 105: e384-9.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-14.
- Cruchet S, Furnes R, Maruy A, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatr Drugs.* 2015; 17: 199-216.
- Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr.* 2018; 107: 927-37.
- Guarino A, Guandailini S, Lo Vecchio A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2015; 49(Suppl 1): S37-45.
- Li YT, Xu H, Ye JZ, et al. Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019; 25: 4999-5016.
- Schnadower D, Tarr PI, Casper Ch, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2002-14.
- Alvarez-Calatayud G, Requena T, Margolles A. *Lactobacillus* for gastroenteritis in children. *N Engl J Med.* 2019; 380: e36.
- Szajewska H, Kotodziej M, Gieruszczak-Biatek D, et al. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children – a 2019 update. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 49: 1376-84.
- Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Kin BS, et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2015-26.
- Patro-Golab B, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for treating acute gastroenteritis in children. An update. *Nutrients.* 2019; 11: 2762.
- Szajewska H, Kołodziej M, Zalewski BM. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children—a 2020 update. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 678-88.
- El-Soud NH, Said RN, Mosallam DS, et al. *Bifidobacterium lactis* in treatment of children with acute diarrhea. A randomized double blind controlled trial. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015; 3: 403-7.
- Ianrio G, Rizzatti G, Plomer M, et al. *Bacillus clausii* for the treatment of acute diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2018; 10: 1074.
- Sudha MR, Jayanthi N, Pandey DC, et al. *Bacillus clausii* UBBC-07 reduces severity of diarrhoea in children under 5 years of age: a double blind placebo controlled study. *Benef Microbes.* 2019; 10: 149-54.

28. Maity Ch, Gupta AK. A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of *Bacillus coagulans* LBSC in the treatment of acute diarrhea with abdominal discomfort. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75: 21-31.
29. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* stored at ambient temperature are effective in the treatment of acute diarrhoea. *Ann Trop Paediatr.* 2010; 30: 299-304.
30. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 [En prensa]. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6.
31. Liévin-Le Moal V. a gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agent: the heat-treated *Lactobacillus* LB. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9: 57-75.
32. Szajewska H, Ruszczynski M, Kolacek S, et al. Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children. *Acta Paediatr.* 2014; 103: 249-55.
33. Lo Vecchio A, Buccigrossi V, Fedele MC, et al. Acute infectious diarrhea. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1125: 109-20.

Microbiota y enfermedades cardiovasculares

Daniel García Fuertes

Jefe de Sección de Cardiología. Servicio de Medicina Interna. Gerencia Atención Integrada Puertollano. Hospital Santa Bárbara. Puertollano (Ciudad Real).

Correspondencia: dgfuertes@sescam.jccm.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):195-197

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte en nuestro medio, siendo responsables de prácticamente la mitad de la mortalidad en mujeres y aproximadamente de un 40% en varones. Pese a los múltiples avances que se han producido en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, existe un riesgo vascular residual que condiciona que exista riesgo de complicaciones y/o recurrencia tras un primer evento, independientemente del tipo de enfermedad cardiovascular a la que nos refiramos. Parte de este riesgo está condicionado por la existencia, en la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, de un estado proinflamatorio que ayuda a perpetuar la enfermedad.

En los últimos años ha tomado especial relevancia la relación existente entre el corazón y el intestino, en el denominado eje intestino-corazón. Diversos mecanismos se han planteado como posibles responsables de esta interrelación. En primer lugar, se plantea que componentes de la pared bacteriana, en condiciones de una permeabilidad aumentada de la pared intestinal, podrían invadir la circulación sistémica y mantener una respuesta inflamatoria crónica. Por otro lado, las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal pueden provocar no solo alteraciones en la integridad de la mucosa intestinal, sino también alterar el curso natural de distintas enfermedades a través de la producción de distintos metabolitos, principalmente ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ácidos biliares secundarios y N-óxido-Trimetilamina (TMAO)⁽¹⁾.

Existen datos que demuestran que los pacientes con enfermedad cardiovascular presentan alteraciones de la flora intestinal respecto a sujetos sanos o controles. Aunque pueden variar de unos estudios a otros, en general, se aprecia

un descenso de Bacteroidetes, *Prevotella* y *Faecilibacterium*, y un incremento del orden lactobacillales en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, tanto coronaria como cerebrovascular^(2,3).

En el campo de la enfermedad aterosclerótica, probablemente el marcador más relacionado con el pronóstico sea el TMAO. Tang y cols. demostraron en 2013 que niveles elevados de TMAO, se asociaban con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares mayores en pacientes sometidos a una coronariografía electiva, y que el incremento de riesgo era mayor cuanto mayor fueran los niveles de TMAO. El TMAO se produce en el hígado a partir de la trimetilamina, que es generada exclusivamente por la microbiota intestinal a partir de la fosfatidilcolina, la colina y la carnitina de la dieta⁽⁴⁾. Aunque este campo no ha sido explorado como una posible opción de tratamiento, si existen datos que indican que el tratamiento con probióticos, principalmente *Lactobacillus*, puede contribuir a disminuir los niveles de colesterol total y colesterol LDL, con las implicaciones que ello puede tener en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida^(5,6).

En lo que a la hipertensión arterial se refiere, existe abundante información obtenida a partir de ensayos con modelos animales que sugiere que la microbiota puede jugar un papel no solo en su aparición sino también en el desarrollo de complicaciones. Yang y cols. demostraron que al comparar el DNA fecal de ratas espontáneamente hipertensas frente a ratas Wistar Kyoto controles, las ratas espontáneamente hipertensas presentaban una riqueza y diversidad disminuida de su microbiota intestinal, con un incremento de la ratio Firmicutes/Bacteroidetes y una depleción de bacterias productoras de butirato y acetato, así como de *bifidobacterium*,

a las que se les atribuye un efecto beneficioso⁽⁷⁾. Cuando se compara la respuesta a la infusión de angiotensina II en ratas criadas de forma convencional frente a ratas *germ-free*, se observa que las primeras presentan mayores cifras de tensión arterial, mayor grado de fibrosis miocárdica, mayor infiltración miocárdica por neutrófilos, mayor remodelado ventricular, una mayor expresión de genes relacionados con la inflamación e incremento del stress oxidativo vascular. Todo ello indica que la hipertensión, el daño vascular y la lesión de órgano diana inducidos por angiotensina II están mediados, al menos en parte, por la microbiota intestinal⁽⁸⁾. Se ha demostrado incluso que el trasplante de heces de pacientes hipertensos a ratas *germ-free* es capaz de producir el desarrollo de hipertensión en estas últimas⁽⁹⁾.

Uno de los campos en los que más se ha investigado la relación entre la microbiota y la enfermedad cardiovascular es la insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud creciente y una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo. Aunque ha habido mejoras significativas en el tratamiento de la IC durante las últimas décadas, las hospitalizaciones, los costes y la mortalidad relacionados con la IC siguen siendo elevados. En los últimos años están surgiendo nuevos mecanismos patogénicos que podrían jugar un papel importante en el desarrollo y progresión de la IC crónica, la mayoría de ellos implicando el mantenimiento de un estado inflamatorio crónico⁽¹⁰⁾. Uno de estos mecanismos está relacionado con la interacción bidireccional que, como ya hemos comentado, existe entre el corazón y el tracto gastrointestinal^(11,12). Como ya se ha mencionado, se ha planteado la hipótesis de que determinados metabolitos derivados de las bacterias intestinales, como el TMAO o los AGCC, contribuyan a la patogénesis de la IC. Además, se ha demostrado que los pacientes con IC crónica pueden tener a nivel intestinal un crecimiento excesivo de bacterias patógenas y especies de *Cándida* y un aumento de la permeabilidad intestinal, ambos asociados con la gravedad de la enfermedad, la congestión venosa y la inflamación⁽¹³⁾. Las técnicas de secuenciación de última generación han permitido identificar mejor la composición de la microbiota intestinal, lo que permitiría conocer sus asociaciones con la susceptibilidad a las enfermedades cardiovasculares o su potencial como una nueva diana terapéutica para estas⁽¹⁾.

Las alteraciones de la microbiota intestinal favorecen una mayor permeabilidad intestinal mediada por una disminución de la expresión de proteínas de unión estrecha (Zo-1, Claudín-1, Occludín), lo que conduce a un desequilibrio entre la muerte y la regeneración epitelial. El aumento de la permeabilidad intestinal permitiría la fuga a la circulación sistémica de diferentes componentes de la pared bacteriana, incluidos lipopolisacáridos (LPS) y peptidoglicanos (PG), que constituyen lo que se conoce como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), que generan una respuesta

inmune y dan como resultado inflamación sistémica y a nivel tisular. Los PAMP derivados de la disbiosis intestinal pueden desempeñar funciones importantes mediante la modulación de receptores Toll-like (TLR), cuya regulación al alza se ha asociado con la activación inflamatoria en la aterosclerosis humana⁽¹⁴⁾. La unión de PAMP a TLR4 da como resultado la activación del inflamasoma NLRP3 y la expresión de una amplia gama de genes y mediadores proinflamatorios como MYD88, factor nuclear kappa B y citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1, IL-27 y factor de necrosis tumoral alfa, lo que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular⁽¹⁰⁾. Birks y cols. informaron que la insuficiencia cardíaca avanzada está asociada con una activación del sistema inmunológico innato, indicada por un aumento en la expresión de TLR4⁽¹⁵⁾.

Además del paso de los PAMP a la circulación sistémica, los metabolitos derivados de bacterias, como el TMAO, también se han relacionado con el desarrollo y el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Los pacientes con insuficiencia cardíaca muestran niveles más altos de TMAO en comparación con los sujetos sanos, y no solo los niveles de TMAO se correlacionan modestamente con los niveles de péptido natriurético tipo B (BNP), sino que también se relacionan directamente con un aumento de la mortalidad o una reducción de la supervivencia libre de trasplante⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Con respecto a la composición de la microbiota y su relación con la insuficiencia cardíaca, Pasini y cols. concluyeron que los pacientes con IC con fracción de eyección reducida tienen sobrecrecimiento intestinal de bacterias patógenas y especies de *Candida*, demostrado mediante el uso de cultivo convencional⁽¹³⁾. Aparte de la microbiota intestinal patógena, diferentes autores se han centrado en la composición de bacterias intestinales comensales, principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. Cuando se compara la diversidad alfa, evaluada como riqueza o uniformidad de la microbiota, entre pacientes con IC y controles sanos, los resultados son contradictorios y probablemente estén influenciados por el nivel en el que se realiza la comparación⁽¹⁹⁻²²⁾. Por otro lado, las métricas de diversidad beta suelen revelar una separación de los pacientes con IC y los controles^(19,20,22).

Con respecto a los componentes de la flora intestinal, aunque no se han observado diferencias significativas en términos de phylum, la mayoría de los estudios han apuntado a una abundancia relativa reducida de bacterias productoras de butirato en pacientes con insuficiencia cardíaca a nivel de género o especie. Estas bacterias pertenecen principalmente a las familias *Lachnospiraceae* (género *Blautia*, *Eubacterium* o *Dorea*) y *Ruminococcaceae* (género *Faecalibacterium*), ambas pertenecientes a su vez al orden *Clostridiales*^(19,21,22). Los ácidos grasos de cadena corta, como butirato, acetato y propionato, se derivan de la fibra dietética y desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis del microbioma

intestinal y en la modulación de la respuesta inmune del huésped⁽¹⁴⁾. Se ha demostrado recientemente que los cambios en la microbiota intestinal, incluida la depleción de las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*, pueden preceder a las alteraciones cardíacas relacionadas con la insuficiencia cardíaca en un modelo animal de ratas espontáneamente hipertensas con insuficiencia cardíaca⁽²³⁾.

Aunque existe una evidencia creciente de la existencia de alteraciones de la microbiota intestinal en pacientes con insuficiencia cardíaca, la información sobre su importancia pronóstica o su utilidad como diana de tratamiento es escasa. Hasta donde sabemos, solo un estudio ha relacionado las alteraciones de la microbiota intestinal y el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. En una cohorte de 40 pacientes con IC sistólica, todos en clase funcional NYHA II-IV, Kummen y cols. demostraron que los pacientes que murieron o fueron incluidos en la lista de espera de trasplante cardíaco durante una mediana de seguimiento de 14 meses tenían niveles más bajos de *Eubacterium grupo hali*⁽²¹⁾. Estos resultados se encuentran en consonancia con los obtenidos por nuestro grupo y plantean la posibilidad de que alteraciones de la flora intestinal puedan de alguna forma condicionar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca, y por tanto, constituir una posible diana terapéutica.

Bibliografía

1. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL, Clinic C, Clinic C, Clinic C. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res*. 2017; 120: 1183-96.
2. Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T, So A, et al. Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: A possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016; 23: 908-21.
3. Yin J, Liao SX, He Y, Wang S, Xia GH, Liu FT, et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-n-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4: 1-12.
4. Tang W, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1575-84.
5. Fuentes M, Lajo T, Carrión J, Cuñé J. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr*. 2013; 109: 1866-72.
6. Jones M, Martoni C, Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66: 1234-41.
7. Yang T, Santisteban MM, Rodríguez V, Li E, Ahmani N, Marulanda J, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015; 65: 1331-40.
8. Karbach SH, Schönfelder T, Brandão I, Wilms E, Hörmann N, Jäckel S, et al. Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e003698.
9. Muralitharan RR, Jama HA, Xie L, Peh A, Snelson M, Marques FZ. Microbial peer pressure: The role of the gut microbiota in hypertension and its complications. *Hypertension*. 2020; 76: 1674-87.
10. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 1324-40.
11. Forkosh E, Ilan Y. The heart-gut axis: New target for atherosclerosis and congestive heart failure therapy. *Open Hear*. 2019; 6: 1-6.
12. Kamo T, Akazawa H, Suzuki JI, Komuro I. Novel concept of a heart-gut axis in the pathophysiology of heart failure. *Korean Circ J*. 2017; 47: 663-9.
13. Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC Hear Fail*. 2016; 4: 220-7.
14. Ma J, Li H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front Pharmacol*. 2018; 9(SEP): 1-14.
15. Birks EJ, Felkin LE, Banner NR, Khaghani A, Barton PJR, Yacoub MH. Increased toll-like receptor 4 in the myocardium of patients requiring left ventricular assist devices. *J Hear Lung Transplant*. 2004; 23: 228-35.
16. Tang WHW, Wang Z, Shrestha K, Borowski AG, Wu Y, Troughton RW, et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2015; 21: 91-6.
17. Trøseid M, Ueland T, Hov JR, Svardal A, Gregersen I, Dahl CP, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med*. 2015; 277: 717-26.
18. Tang WHW, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen J, Donahue L, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: Refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1908-14.
19. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One*. 2017; 12: 1-14.
20. Katsimichas T, Ohtani T, Motooka D, Tsukamoto Y, Kioka H, Nakamoto K, et al. Non-ischemic heart failure with reduced ejection fraction is associated with altered intestinal microbiota. *Circ J*. 2018; 82: 1640-50.
21. Kummen M, Mayerhofer CCK, Vestad B, Broch K, Awoyemi A, Storm-Larsen C, et al. Gut microbiota signature in heart failure defined from profiling of 2 independent cohorts. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 1184-6.
22. Luedde M, Winkler T, Heinsen FA, Rühlemann MC, Spehlmann ME, Bajovic A, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Hear Fail*. 2017; 4: 282-90.
23. Gutiérrez-Calabrés E, Ortega-Hernández A, Modrego J, Gómez-Gordo R, Caro-Vadillo A, Rodríguez-Bobada C, et al. Gut microbiota profile identifies transition from compensated cardiac hypertrophy to heart failure in hypertensive rats. *Hypertension*. 2020; 76: 1545-54.

Probióticos en los trastornos de la integración intestino-cerebro (TIIC). Más allá del síndrome de intestino irritable

Luis M. Bustos Fernández

Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Gastroenterología. Ex Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología. Director Médico CMBF. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: luisbustosfernandez@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):198-201

Introducción

El consenso de Roma IV ha definido a los trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC) como un grupo de desórdenes clasificados por síntomas gastrointestinales relacionados con cualquier combinación de los siguientes mecanismos: alteración de la motilidad, hipersensibilidad visceral, alteraciones de la respuesta inmune, cambios en la composición de la microbiota intestinal y disfunción del sistema nervioso central.

Esta definición es más consistente con un modelo etiológico en constante evolución, y, en parte, determina las características de los síntomas que se presentan en este tipo de trastornos⁽¹⁾.

Los TIIC los podemos dividir de acuerdo al órgano afectado en:

- a) Desórdenes esofágicos: dolor de pecho funcional, pirosis funcional, hipersensibilidad al reflujo, globus, disfgia funcional.
- b) Desórdenes gastroduodenales: dispepsia funcional, eructos, síndrome de rumiación, síndrome de náuseas y vómitos crónicos, síndrome de vómitos cíclicos, hiperemesis cannabinoide.
- c) Desórdenes intestinales: síndrome del intestino irritable, constipación funcional, diarrea funcional, distensión funcional, desorden funcional intestinal inespecífico, constipación inducida por opioides.

El intestino es colonizado por una compleja comunidad de bacterias (microbiota) las cuales intervienen dando forma a un sistema inmunológico, una función metabólica, con un determinado comportamiento en la salud y la enfermedad

durante toda la vida. Las alteraciones de la flora intestinal (disbiosis) pueden surgir como consecuencia de enfermedades digestivas o de sus tratamientos.

La modulación terapéutica de la microbiota intestinal se puede realizar a través de la dieta, antibióticos, o de la utilización de prebióticos y probióticos.

Dentro de los TIIC la mayor cantidad de evidencias del uso de estos tratamientos se han encontrado en el síndrome del intestino irritable.

El propósito de esta revisión es evaluar la modulación de la microbiota intestinal en algunos TIIC más allá del síndrome de intestino irritable.

Disbiosis en trastornos esofágicos

La disbiosis es un término que abarca un cambio en la composición de la microbiota en relación con la encontrada en individuos sanos. Al distinguir el microbioma de un esófago sano normal a estados de enfermedad, queda evidente que la disbiosis se relaciona con procesos inflamatorios. Así, la composición de la microbiota puede desempeñar un papel importante en los eventos posteriores.

Los productos bacterianos activan receptores "toll like" (TLR) que están presentes en las células endoteliales del esófago, provocando una cascada inflamatoria que conduce a la relajación del EEI⁽²⁾.

La *Prevotella* se encuentra en mayor abundancia en el esófago distal disbiótico. Se ha demostrado que es un productor clave de lipopolisacáridos (LPS), que contribuye a la activación de TLR.

La activación da como resultado la producción inducida de óxido nítrico y COX-2, lo que puede promover la relajación del EEI y disminuir el vaciamiento gástrico⁽³⁾.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

La ERGE es un estado de enfermedad inflamatoria que con mayor frecuencia es causado por una relajación transitoria el esfínter esofágico inferior o, en segundo lugar, por una tonicidad crónicamente disminuida de este esfínter esofágico.

Clásicamente, la ERGE se ha descrito como el resultado del reflujo de ácido gástrico y/o sales biliares duodenales, causando inflamación y lesión de la mucosa. La mayoría de los pacientes que presentan síntomas clínicos de ERGE no tienen evidencia endoscópica de reflujo, lo que sugiere vías fisiopatológicas alternativas. Un estudio en animales demostró que la enfermedad por reflujo no se desarrolla como una lesión química que comienza en la superficie epitelial, sino que comienza con una infiltración submucosa por linfocitos que luego progresa hasta la superficie epitelial. Se cree que la exposición al ácido contribuye a la expresión mucosa de marcadores inflamatorios, incluida la IL-8, así como varias otras citoquinas, que promueven la migración de leucocitos, principalmente neutrófilos⁽⁴⁾.

Papel del microbioma en la ERGE

Productos bacterianos gramnegativos, principalmente LPS, se unen a los TLR-4, que estimula la producción de IL-18 e inicia una cascada de interleuquinas y producción de TNF. Esto conduce a efectos posteriores, como relajación del esfínter y disminución de la motilidad gástrica.

Se ha teorizado que existe como un "biofilm" bacteriano que podría estar involucrado en la patogenia de ERGE⁽⁵⁾. Este biofilm es una comunidad organizada de microbios que producen factores protectores y moléculas de adhesión, que mejoran la supervivencia de la comunidad microbioma local.

La variación composicional del microbioma local puede ayudar a explicar la diferencia mecánica y clínica entre los dos fenotipos de ERGE. Un reciente estudio encontró una microbiota distinta en pacientes con enfermedad no erosiva y erosiva. La composición de la microbiota con enfermedad no erosiva (ERNE) se desplazó hacia Proteobacteria (*Neisseria oralis* y *Moraxella* spp.) y Bacteroidetes (*Bacteroides uniformis*, *Capnocytophaga* spp) y alejándose de Fusobacterias (*Leptotrichia*) y Actinobacterias (*Rothia*). Varios géneros de Firmicutes se redujeron en la ERNE (*Peptococcus* y *Moryella*). Sin embargo, se encontró una mayor abundancia de *Dorea* spp. en comparación con los controles. En el mismo estudio se especuló que el aumento de *Proteobacteria* spp. y *Bacteroidetes* spp. junto con *Dorea* spp. productora de hidrógeno, se asocia con un papel mecanicista en la hipersensibilidad visceral presente en la ERNE. Alternativamente, los pacientes con enfermedad erosiva tienen una disminución de Firmicutes (*Mogibacterium* spp., *Streptococcus infantis*, *Solobacte-*

rium moorei) y un aumento de Fusobacterias gramnegativas (*Leptotrichia* spp.) y Proteobacterias (*Marivita*, *Neisseria* y *Mesorhizobium* spp.)⁽⁶⁾.

Los cambios de composición en la flora esofágica también pueden ocurrir como respuesta a factores ambientales. La dieta alta en grasas se ha asociado en gran medida con cambios inflamatorios de la mucosa en modelos murinos⁽⁷⁾. Se teoriza que las alteraciones en el microambiente luminal observado con una dieta alta en grasas conducen a un aumento del epitelio intestinal e impulsan la progresión de la respuesta inflamatoria.

Otros factores dietéticos, incluido el consumo de carbohidratos insolubles, puede contribuir al reflujo a través de efecto sobre el tono gástrico y esofágico. El metabolismo bacteriano colónico de carbohidratos en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) se asocia con un aumento en el péptido YY y oxintomodulina, que inhibe la motilidad gástrica y la función del EEI⁽⁸⁾.

Distintas opciones terapéuticas adicionales como prebióticos, probióticos y antibióticos se han investigado para reducir la disbiosis, mejorando directa o indirectamente los grampositivos a la proporción de gramnegativos para enfermedades del esófago.

Prebióticos

Se han investigado suplementos que aumentan la concentración de flora beneficiosa, como los *Lactobacillus* spp., que se encuentran en el esófago. Estos metabolizan malto-oligosacáridos, mejorando así las poblaciones de organismos grampositivos. Se ha informado que la ingestión diaria de MIMO mejora o elimina los síntomas en pacientes con ERGE crónica⁽⁹⁾. La harina de caña de azúcar también se ha evaluado como un prebiótico con algún beneficio observado en un estudio. El mecanismo de beneficio propuesto sería una fermentación más lenta y, por lo tanto, mayor disponibilidad luminal en comparación con los tradicionales productos que contienen fibras.

Probióticos

Los probióticos añaden cepas bacterianas como suplemento dietético, intentando mejorar la composición de la flora intestinal. Probióticos que contienen *Lactobacilli* spp. y *Bifidobacteria* spp. han sido evaluados y han demostrado alivio en los síntomas de la ERGE. Sin embargo, los efectos a largo plazo y el beneficio histológico no han sido estudiadas, y las guías más recientes han sugerido que no hay recomendaciones basadas para uso rutinario⁽¹⁰⁾. Se necesita más investigación para evaluar la eficacia real de los probióticos en las enfermedades del esófago.

Dispepsia funcional

De acuerdo a los criterios de Roma IV, la dispepsia funcional (DF) es definida como la presencia de por lo menos

uno de los siguientes síntomas: llenura postprandial, saciedad precoz, dolor o ardor epigástrico en los últimos 3 meses con síntomas comenzados 6 meses atrás.

Los probióticos son microorganismos vivos que producen un efecto beneficioso en distintas enfermedades digestivas. Los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped, aumentando así la resistencia natural del cuerpo a patógenos invasores. El mecanismo exacto por el cual los prebióticos son beneficiosos para la salud del huésped necesitan más investigación. El aumento del número de bacterias beneficiosas y la fermentación de los prebióticos por la flora intestinal son los principales factores que afectan a la salud del tracto digestivo del huésped. Además, la flora intestinal produce AGCC a través de la fermentación de prebióticos, principalmente a través del metabolismo del ácido butírico, ácido acético y ácido propiónico.

Los simbióticos son productos mixtos de probióticos y prebióticos, suplementados con vitaminas y oligoelementos. Los simbióticos no solo pueden ejercer la función fisiológica de la actividad bacteriana de los probióticos, sino que también aumentan selectivamente la cantidad de bacterias, lo que hace que los probióticos sean más efectivos y duraderos. Los posibles mecanismos a través de los cuales los probióticos, prebióticos y simbióticos mejoran la enfermedad gastrointestinal serían: inhibiendo patógenos bacterianos en las células epiteliales intestinales, fortaleciendo la función de barrera del epitelio intestinal, acidificando el colon, inhibiendo el crecimiento de patógenos, regulando la inmunidad, inhibiendo la hipersensibilidad visceral y mejorando de la función motora intestinal.

Recientemente, se han realizado distintos estudios controlados randomizados para la evaluación de la eficacia y seguridad de los probióticos en individuos con DF. En uno de ellos se identificaron 1.062 citas. Cinco de estos estudios randomizados fueron incluidos. Probióticos y prebióticos demostraron un efecto beneficioso en scores sintomáticos para DF. Tanto los probióticos como los prebióticos parecen ser efectivos en el tratamiento de la dispepsia funcional, aunque las cepas o especies específicas que muestran beneficios todavía no están claras. Se han utilizado en los distintos estudios tanto probióticos medicamentosos como alimentos funcionales como el yogurt, con combinaciones principalmente de lactobacilos y bifidobacterias⁽¹¹⁾.

Las razones que explican la utilidad de la modulación de la microbiota en la DF se relaciona con la presencia de inflamación de bajo grado en este tipo de pacientes, en forma similar a lo que ocurre en el síndrome de intestino irritable⁽¹²⁾. Otras evidencias de la utilización de probióticos en enfermedades gastroduodenales se relacionan con la utilización de probióticos en el tratamiento de erradicación del *Helicobacter pylori*. En distintos metaanálisis se demostró que, a pesar de que los probióticos no contribuirían de forma significativa en la erradicación de dicho microorganismo, los síntomas

adversos de la terapia antibiótica disminuyen con la utilización de probióticos⁽¹³⁾.

En resumen, este metaanálisis ha demostrado poca evidencia para el uso de probióticos o simbióticos para la DF. Usar solo probióticos no logró mejorar los síntomas de la DF. Combinaciones de probióticos y los prebióticos parecen tener la mayor evidencia que respalda su uso, pero se necesitan más estudios controlados para confirmarlo.

Constipación

La constipación idiopática crónica (CIC) es una de las consultas más frecuentes en atención primaria. Se deben excluir causas secundarias de constipación que surgen de obstáculos mecánicos, neurodegenerativos y trastornos neurológicos, enfermedades neuroendocrinas y eventos adversos relacionados con fármacos.

La CIC se puede clasificar en: inadecuada propulsión defecatoria o defecación disinérgica; constipación de tránsito lento (STC); y constipación con tránsito normal, subclasificada además como constipación funcional y síndrome de intestino irritable. Estas clasificaciones no son mutuamente excluyentes, existiendo una superposición significativa.

La fisiopatología de la CIC es compleja y no está bien entendida. Se han implicado los siguientes mecanismos en su patogenia: disfunción motora gastrointestinal como tránsito colónico lento, inadecuados movimientos peristálticos, fallo en la relajación del músculo liso, hiperactividad de la pared colónica y alteraciones de la microbiota y del eje intestino-cerebro.

La microbiota intestinal afecta a la estructura y función del sistema nervioso central debido a interacciones con células enterocromafines y vías nerviosas aferentes vagales⁽¹⁴⁾. Los criterios de Roma IV enfatizan que el cerebro-intestino puede estar involucrado en la etiología de los desórdenes intestinales funcionales. Estas vías pueden servir como posibles objetivos para futuras intervenciones terapéuticas.

Las bacterias intestinales afectan a la motilidad intestinal y están involucradas en el desarrollo del sistema nervioso entérico (ENS), síntesis de AGCC y metabolismo de los ácidos biliares⁽¹⁵⁾.

Adicionalmente, la respuesta inflamatoria, como consecuencia de alteración dentro del microbioma intestinal y, por lo tanto, de la barrera intestinal, está influenciada por neuronas sensoriales.

Esta actividad neuronal puede tener su origen en una inflamación neurogénica y aumentar de forma independiente la síntesis de neuropéptidos. Para cerrar el círculo, diferentes metabolitos microbióticos intestinales regulan la función del plexo mientérico, afectando así la percepción visceral, la motilidad, así como las funciones secretoras y motoras del tracto GI. Por ejemplo, los AGCC estimulan el flujo sanguíneo del colon y la motilidad intestinal. Los metabolitos de los ácidos biliares, es decir, las sales biliares

desconjugadas, pueden estimular la respuesta motora del colon. Los AGCC y los AB están alterados en pacientes con CF y/o IBS-C. Actualmente, hay evidencia de que los niveles de AGCC típicamente aumentan y los de AB disminuyen, en los pacientes constipados⁽¹⁶⁾.

Otro posible vínculo entre constipación y microbiota puede ser el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). Se demostró que el SIBO está asociado con un tiempo de tránsito prolongado del intestino delgado. Además, el 41% de los pacientes que fueron reconocidos como SIBO positivo se convirtió en SIBO negativo después del tratamiento de la constipación. En el estudio antes mencionado, todos los pacientes positivos para SIBO dieron positivo tanto para metano como para hidrógeno en pruebas de aliento. Por consiguiente, tanto el metano como el hidrógeno pueden contribuir al estreñimiento en individuos SIBO positivos^(17,18). Sin embargo, Grover y cols. reportaron que el metano solo, independientemente de la presencia de SIBO, fue vinculado a IBS-C. El SIBO puede surgir en forma secundaria a la disminución de la motilidad en ciertos pacientes y, por lo tanto, cambiar la presencia o no de flora metanogénica, la cual a su vez puede intervenir en el tiempo de tránsito. Todas estas interacciones requieren de más investigación.

Probióticos en el tratamiento de CIC

El microbioma puede proporcionar una guía de terapias para contrarrestar o aliviar el estreñimiento. Los probióticos han sido utilizados con éxito en pacientes con varios TFGI, y están disponibles algunas recomendaciones sobre el uso de probióticos en la práctica clínica. Sin embargo, su uso en personas estreñidas sigue siendo controvertido⁽¹⁹⁾.

Los efectos de los probióticos son modestos y dependen de la cepas tanto individuales como de múltiples cepas. Además, la dosis de probióticos y el momento de administración varían entre los ensayos clínicos informados. En particular, el número de unidades formadoras de colonias de bacterias (UFC) en las formulaciones probióticas no han sido evaluadas ni confirmadas en la mayoría de las intervenciones clínicas realizadas.

Bibliografía

1. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1262-79.
2. Ajayi TA, Cantrell S, Spann A, Garman KS. Barrett's esophagus and esophageal cancer: Links to microbes and the microbiome. *PLoS Pathog*. 2018; 14: e1007384.
3. Orlando RC. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24: 873-82.
4. Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HY, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology*. 2009; 137: 1776-84.
5. Blackett KL, Siddhi SS, Cleary S, Steed H, Miller MH, Macfarlane S, et al. Microbial dysbiosis and esophageal disease. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: 1084-92.
6. Zhou J, Shrestha P, Qiu Z, Harman DG, Teoh WC, Al-Sohaily S, et al. Distinct microbiota dysbiosis in patients with non-erosive reflux disease and esophageal adenocarcinoma. *J Clin Med*. 2020; 9: 2162.
7. Münch NS, Fang HY, Ingermann J, Maurer HC, Anand A, Kellner V, et al. High-fat diet accelerates carcinogenesis in a mouse model of Barrett's esophagus via interleukin 8 and alterations to the gut microbiome. *Gastroenterology*. 2019; 157: 492-506.
8. Ropert A, Cherbut C, Rozé C, Le Quellec A, Holst JJ, Fu-Cheng X, et al. Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology*. 1996; 111: 289-96.
9. Selling J, Swann P, Madsen LR 2nd, Oswald J. Improvement in gastroesophageal reflux symptoms from a food-grade maltosyl-isomaltooligosaccharide soluble fiber supplement: A case series. *Integr Med (Encinitas)*. 2018; 17: 40-2.
10. Cheng J, Ouwehand AC. Gastroesophageal reflux disease and probiotics: A systematic review. *Nutrients*. 2020; 12: 132.
11. Zhang J, Wu HM, Wang X, Xie J, Li X, Ma J, et al. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020; 99: 7.
12. Wauters L, Burns G, Ceulemans M, Walker MM, Vanuytsel T, Keely S, et al. Duodenal inflammation: an emerging target for functional dyspepsia?. *Expert Opin Ther Targets*. 2020; 24: 511-23.
13. Zhang M, Zhang C, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, Chen W. Meta-analysis of the efficacy of probiotic-supplemented therapy on the eradication of *H. pylori* and incidence of therapy-associated side effects. *Microb Pathog*. 2020; 147: 104403.
14. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393-407.e5.
15. Obata Y, Pachnis V. The effect of microbiota and the immune system on the development and organization of the enteric nervous system. *Gastroenterology*. 2016; 151: 836-44.
16. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 195-219.
17. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089-95.
18. Carbonero F, Benefiel AC, Gaskins HR. Contributions of the microbial hydrogen economy to colonic homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9: 504-18.
19. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al.; American College of Gastroenterology. Monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113 (Suppl 2): 1-18.

COVID-19 y probióticos: la experiencia en una residencia geriátrica

Marta Mozota Herbera¹, Irma Castro Navarro¹, Natalia Gómez Torres¹, Claudio Alba Rubio¹, Yolanda Laila², Mario Somada², Juan Miguel Rodríguez Gómez¹

¹Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid. ²Villa Villera. Sieso de Huesca.

Correspondencia: J.M. Rodríguez Gómez (jmrodrig@uclm.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):202-207

Introducción

La composición de la microbiota parece jugar un papel relevante en la modulación de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) (Mozota et al., 2021). En este sentido, diversos artículos han postulado la aplicación de estrategias que estimulen la presencia de aquellos miembros de la microbiota con capacidad para mejorar las funciones de barrera e inmunológica en las mucosas, como el empleo de probióticos. Sin embargo, los ensayos clínicos que han recurrido al empleo de probióticos como coadyuvantes en el tratamiento de la COVID-19 o para prevenir la infección han sido escasos hasta la fecha y se han limitado a pacientes hospitalizados (d'Ettoire et al., 2020; Ceccarelli et al., 2021). En cualquier caso, la COVID-19 contiene numerosos aspectos que constituyen dianas tradicionales para la aplicación de probióticos, incluyendo: a) el tratamiento de la diarrea y otros síntomas digestivos muy extendidos entre los pacientes, b) la modulación del sistema inmunológico y de la respuesta inflamatoria frente al virus, c) la prevención de las co-infecciones bacterianas o fúngicas, d) la prevención o tratamiento de las alteraciones de la microbiota asociadas al uso de respiradores, corticosteroides, antibióticos y antifúngicos, e) las situaciones de disbiosis que suele caracterizar a la población más vulnerable a la COVID-19 (ancianos, diabéticos, inmunodeprimidos...), f) el aumento de casos de ansiedad, depresión o estrés asociado con la pandemia, y g) la mejora de las respuestas a la vacuna debido a los efectos adyuvantes de algunas cepas.

La población especialmente vulnerable a la infección incluye a las personas mayores de 60 años y/o las perso-

nas con ciertas enfermedades de base, como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, obesidad o enfermedades respiratorias crónicas. La propagación de la infección es mayor entre colectividades. Todas estas circunstancias se suelen solapar en las residencias geriátricas y, de hecho, la población que reside en estos establecimientos ha sido, con creces, la más afectada por la pandemia, tanto en términos de mortalidad como de morbilidad.

En este contexto, el objetivo de este trabajo fue investigar el efecto de una cepa probiótica sobre el estado funcional, cognitivo y nutricional, y sobre los perfiles inflamatorios nasales y fecales de ancianos que vivían en una residencia muy afectada por la COVID-19.

Producción y control de calidad del producto en estudio.

La cepa probiótica utilizada en este ensayo (*Ligilactobacillus salivarius* MP101) se aisló originalmente de heces de un lactante sano y se seleccionó por su actividad sobre el virus sincitial respiratorio (VSR), el principal agente frente de bronquiolitis infantiles. Tanto el SARS-CoV-2 como el VSR comparten algunas características: a) son virus sincitiales b) ingresan al huésped a través de la superficie mucosa del tracto respiratorio superior, c) causan infecciones respiratorias agudas, y d) la gravedad de la infección está modulada, entre otros factores, por la microbiota del huésped (Alba et al., 2021).

En una reunión inicial, la directora de la residencia de ancianos en la se iba a aplicar solicitó que la cepa probiótica

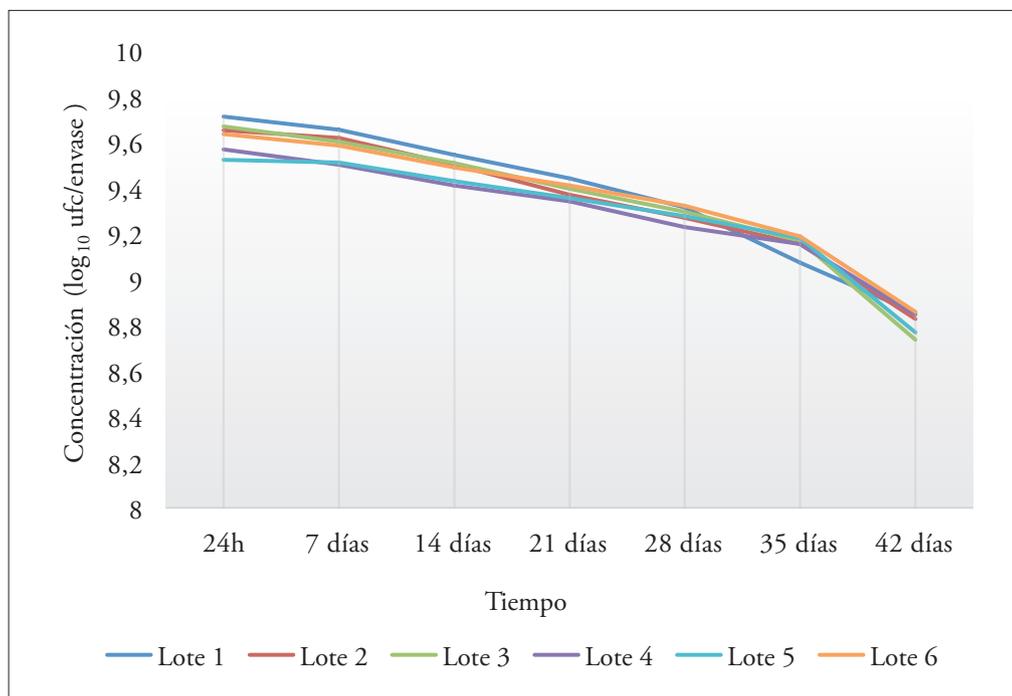


Figura 1. Variación de los recuentos en placas de agar MRS durante el almacenamiento del producto lácteo probiótico en refrigeración.

podiera administrarse en forma de producto lácteo similar al yogur ya que todos los residentes recibían un yogur durante la cena. Cualquier formato medicamentoso (cápsulas, sobres...) requeriría una valoración individual del correcto uso e ingesta del producto, lo que implicaba problemas prácticos derivados de la reducción de personal disponible cuando se planificó el ensayo (la mayor parte del personal estaba en cuarentena por ser positivo al SARS-CoV-2).

En consecuencia, se procedió al desarrollo de un producto lácteo que contuviera $\geq 9 \log_{10}$ unidades formadoras de colonias (ufc) de *L. salivarius* MP101 por unidad de producto (envase de 125 g). La fabricación del producto lácteo probiótico se llevó a cabo en las instalaciones de Villa Villera (Sieso de Huesca, Huesca), empresa láctea que suministró de forma altruista la leche y el material necesario para el procesado y envasado de los productos. Para ello, se inocularon 100 litros (un lote) de leche previamente pasteurizada (85°C, 30 minutos) y enfriada a 36°C con 50 g de la cepa liofilizada ($\sim 9,3 \log_{10}$ ufc/g). La leche inoculada se homogeneizó mediante agitación durante 1 hora y luego se distribuyó asepticamente en envases de 125 g, los cuales se incubaron a 36°C durante 15 horas. Tras la fermentación, los envases se almacenaron y distribuyeron manteniendo la cadena de frío (2-8°C).

La evaluación de la concentración de la cepa y su pureza en el producto final se realizó en cuatro envases seleccionados aleatoriamente en cada uno de los 6 lotes que se fabricaron. Los análisis microbiológicos y de pH se efectuaron el día 1 después de la producción (24 h) y posteriormente de forma semanal hasta los 42 días de almacenamiento en refrigeración. Para ello, se homogeneizó el contenido de

cada recipiente y el producto homogeneizado se sembró en placas de agar de Man Rogosa y Sharpe (MRS) (Oxoid, Basingstoke, Reino Unido) para el crecimiento de bacterias lácticas, polimixina-piruvato-yema de huevo-manitol-azul de bromotimol (PEMBA) (Oxoid) para el crecimiento de *Bacillus* spp., MacConkey (MCK) (BioMérieux, Marcy l'Étoile, Francia) para el crecimiento de enterobacterias y otras bacterias Gram-negativas, Columbia ácido nalidíxico (CNA) (BioMérieux) para el crecimiento de estafilococos, estreptococos, enterococos y otras bacterias Gram-positivas afines, y agar Sabouraud cloranfenicol dextrosa (SDC) (BioMérieux) para el crecimiento de levaduras y mohos. Todas las placas se incubaron a 37°C durante 48 h.

Únicamente se observó crecimiento en agar MRS y todas las colonias mostraron una morfología compatible con la de *L. salivarius* MP101. La mediana [rango intercuartílico, IQR] de los valores de recuentos en dicho medio disminuyeron progresivamente, desde 9,60 [9,54 - 9,70] \log_{10} ufc/envase a las 24 horas a 8,81 [8,78 - 8,87] \log_{10} ufc/envase en el día 42 (Fig. 1). La mediana [IQR] de los valores de pH a las 24 horas de la fabricación fue 4,43 [4,42 - 4,46] y disminuyó hasta 4,17 [4,17 - 4,20] tras 42 días en refrigeración. No se observaron diferencias en los recuentos bacterianos ni en el pH entre lotes dentro de cada tiempo de muestreo ($p > 0,175$ y $p > 0,353$, respectivamente). Los recuentos en MRS estuvieron por encima de $9 \log_{10}$ ufc/envase (concentración considerada como la dosis umbral mínima para el ensayo) hasta la semana 5. En consecuencia, se estimó que el producto tenía una vida útil de 35 días y cada lote se utilizó durante un máximo de 5 semanas después de su producción.

Los aislados obtenidos en placas de agar MRS se identificaron mediante amplificación y secuenciación del gen 16S rDNA (Kullen et al., 2020). Todos ellos fueron identificados como *L. salivarius* (> 99% de identidad en la secuencia). Posteriormente, su genotipado mediante la técnica de amplificación aleatoria de ADN polimórfico (RAPD) (Ruiz-Barba et al., 2005) reveló que todos compartían el mismo perfil RAPD que la cepa inoculada (*L. salivarius* MP101).

Ensayo clínico en una residencia geriátrica

El ensayo se llevó a cabo en una residencia ubicada en Morlarzal (Madrid). Este establecimiento tenía 47 residentes inmediatamente antes de la pandemia, pero únicamente 29 habían sobrevivido a la misma cuando se inició el ensayo, y la mayoría de ellos era positivo al SARS-CoV-2 mediante la prueba PCR. En este contexto, el ensayo se diseñó para incluir a todos los residentes siempre que (a) se obtuviera el consentimiento informado de los participantes o de sus representantes legales, (b) no fueran alimentados exclusivamente con nutrición parenteral y/o (c) no fueran alérgicos a las proteínas de la leche de vaca (ya que el probiótico se suministraba en una matriz láctea). Un total de 25 residentes, de 74 a 98 años, cumplieron estos criterios e iniciaron el ensayo. A partir del día 0, los residentes consumieron diariamente un producto lácteo fermentado (125 g; $\geq 9 \log_{10}$ ufc de *L. salivarius* MP101 por envase) durante 4 meses. Se recolectaron muestras de lavado nasal de cada paciente en el momento del reclutamiento (día 0) y al final del estudio (día 120). El lavado nasal se obtuvo mediante un protocolo estandarizado (Stewart et al., 2017). Las muestras se alicuotaron y se mantuvieron a -80°C hasta que se realizaron los análisis inmunológicos. Este ensayo se realizó de acuerdo con las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España) (protocolo: CEIC 20/263-E_COVID).

El estado funcional, cognitivo y nutricional de los participantes se evaluó en el momento del reclutamiento y al final del estudio. El índice de Barthel (IB) se utilizó para medir el estado funcional de diez actividades de la vida cotidiana. La puntuación total varía de 0 (vida totalmente dependiente) a 100 (vida totalmente independiente) (Mahoney y Barthel, 1965). El estado cognitivo, afectivo y anímico se evaluó mediante la escala de deterioro GDS/FAST, que incluye siete etapas, desde el envejecimiento normal (etapa 1) hasta la demencia grave (etapa 7) (Auer y Reisberg, 1997). Finalmente, se evaluó el estado nutricional mediante la puntuación de la Mini Evaluación Nutricional (MNA) (Bauer et al., 2008), que varía de 0 a 30 puntos (≥ 24 : sin problemas nutricionales; 17-23,5: vulnerable a la desnutrición; <17 : desnutrido).

Las muestras nasales (1 mL) se centrifugaron y los sobrenadantes se utilizaron para los ensayos inmunológicos. Las concentraciones de una amplia gama de factores inmunes

relacionados con la inflamación (APRIL/TNFSF13, BAFF/TNFSF13B, la proteinasa 1 similar a la quitinasa 3, IFN α , IFN β , IFN γ , IL2, IL8, IL10, IL11, IL12p40, IL12p70, IL19, IL20, IL22, IL26, IL27p28, IL28 / IFN λ 2, IL29/IFN λ 1, IL32, IL34, IL35, LIGHT/TNFSF14, MMP-1, MMP-2, MMP-3, osteocalcina, osteopontina, pentraxina 3, TSLP, TWEAK/TNFSF12, gp130/sIL-6Rb, sCD30/TNFRSF8, sCD163, sIL-6Ra, sTNF-R1 y sTNF-R2) se determinaron utilizando el kit Bio-Plex Pro Human Inflammation Assay (Bio-Rad) en el instrumento Bio-Plex 200 (Bio-Rad, Hercules, CA). Cada ensayo se realizó por duplicado y se realizaron curvas estándar para cada analito.

Un total de 22 de los 25 participantes reclutados terminaron el ensayo. Una participante murió durante las primeras semanas del ensayo, pero ya se encontraba en una etapa terminal cuando comenzó el mismo (98 años; BI: 0; GDS/FAST: 7; MNA: 12.5; cáncer de piel, COVID-19- positivo), mientras que los otros dos participantes se trasladaron a la casa de un familiar. Todos los ancianos reclutados padecían varias enfermedades, a menudo graves, y estaban polimedados. Además, un alto porcentaje de participantes (81%) eran positivos para SARS-CoV-2 (enfermedad leve o asintomática) al comienzo del ensayo, mientras que todos fueron negativos el día 120. Ninguno de ellos se infectó o reinfectó con SARS-CoV-2 durante todo el ensayo a pesar de que la localidad donde se encuentra la residencia estuvo confinada durante varias semanas durante el período del ensayo porque sus tasas eran superiores a 500 casos por 100.000 habitantes y/o por la rápida difusión de la variante británica (50%). Todos los participantes recibieron la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 el 19 de enero de 2021 (primera dosis) y el 9 de febrero de 2021 (segunda dosis).

En relación con el estado funcional, cognitivo y nutricional de los participantes, no hubo cambios en las puntuaciones GDS/FAST de cada paciente antes y después del ensayo (Tabla 1). En contraste, los valores del índice BI y de la puntuación MNA mejoraron significativamente desde el día 0 (36 y 20,70, respectivamente) al día 120 (42 y 22,63, respectivamente) (Tabla 1).

En relación a los perfiles inmunológicos nasales, la frecuencia de detección fue alta (> 75% de las muestras en ambos momentos de muestreo) para los siguientes factores: BAFF/TNFSF13B (que fue el único detectado en el 100% de las muestras nasales), APRIL/TNFSF13, proteinasa 1 similar a la quitinasa 3, IL8, IL32, osteopontina, pentraxina 3, TWEAK/TNFSF12 y gp130/sIL-6Rb. Por el contrario, IFN γ , IL2, IL10, IL20, IL27p28, IL28A/IFN α 2 e IL29A/IFN λ 1 no se detectaron en ninguna de las muestras. Hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de varios factores inmunitarios cuando se compararon las muestras del día 0 con las del día 120. La prevalencia disminuyó con el tiempo para IL11, IL12 p70, LIGHT/TNFSF14, MMP-1, TSLP, sTNF-R1 y sTNF-R2, mientras

Tabla 1. Evaluación del estado funcional, cognitivo y nutricional de los participantes al inicio y al final del ensayo. Los valores se expresan como media (IC del 95%) o mediana [IQR].

Índice	Día 0	Día 120	Valor <i>p</i>
BI	36,00 [22,75-80,50]	42,00 [25,25-84,25]	0,022
GDS/FAST	4,00 [3,25-6,00]	4,00 [3,25-6,00]	-
MNA	20,70 (18,80-22,60)	22,63 (21,20-24,06)	0,001

Tabla 2. Frecuencia de detección (%) y concentración de factores inmunitarios en las muestras nasales de los participantes reclutados antes (día 0) y al final (día 120) del ensayo. Únicamente se muestran aquellos en los que se encontraron diferencias significativas.

Factor	Día 0		Día 120		<i>p</i> ^a	<i>p</i>
	Frecuencia de detección	Mediana [IQR] o Media (95%CI)	Frecuencia de detección	Mediana [IQR] o Media (95%CI)		
APRIL/TNFSF13, µg/L	22 (100%)	7,35 [3,52-9,47]	21 (96%)	6,80 [3,00-8,35]	> 0,99	< 0,001 ⁿ
BAFF/TNFSF13B, µg/L	22 (100%)	2,76 (2,35-3,16)	22 (100%)	0,89 (0,79-0,99)	> 0,99	< 0,001 ^s
Proteinasa 1, µg/L	17 (77%)	0,10 [0,68-1,31]	17 (77%)	0,95 [0,78-1,26]	> 0,99	0,040 ⁿ
IL8, ng/L	18 (82%)	2,56 [2,42-3,30]	17 (77%)	0,49 [0,27-0,60]	> 0,99	< 0,001 ⁿ
IL11, ng/L	7 (32%)	0,66 [0,52-0,75]	0 (0%)	0	0,008	-
IL12p70, ng/L	6 (27%)	0,13 [0,12-0,13]	0 (0%)	0	0,02	-
IL19, ng/L	8 (36%)	1,55 [0,96-2,45]	15 (68%)	4,76 [3,85-9,42]	0,068	0,008 ⁿ
IL32, ng/L	18 (82%)	6,37 (5,32-7,43)	17 (77%)	3,10 (2,29-3,91)	> 0,99	< 0,001 ^s
IL35, ng/L	8 (36%)	0,64 [0,52-1,09]	8 (36%)	1,14 [1,07-2,28]	> 0,99	0,008 ⁿ
LIGHT/TNFSF14, ng/L	13 (59%)	1,19 (0,93-1,44)	5 (23%)	0,63 (0,00-1,35)	0,03	0,684 ^s
MMP-1, ng/L	6 (27%)	17,60 [15,00-18,97]	0 (0%)	0	0,02	-
Osteopontina, ng/L	22 (100%)	81,22 (69,51-92,93)	18 (82%)	61,74 (49,02-74,47)	0,1	< 0,001 ^s
Pentraxina 3, ng/L	7 (77%)	0,71 [0,63-2,44]	22 (100%)	2,75 [2,28-4,22]	< 0,001	0,016 ⁿ
TSLP, ng/L	17 (77%)	0,73 (0,50-0,96)	4 (18%)	0,42 (0,00-1,34)	< 0,001	0,075 ^s
sTNF-R1, ng/L	21 (96%)	34,64 (22,76- 46,51)	13 (59%)	13,79 (2,58-25,01)	0,009	< 0,00 ^s
sTNF-R2, ng/L	21 (96%)	12,82 (9,43-16,21)	6 (27%)	4,50 (1,62-7,38)	< 0,001	0,212 ^s

^aSe utilizaron pruebas exactas de Fisher para evaluar las diferencias en las tasas de prevalencia/detección de los parámetros analizados. ⁿLas pruebas de rango con signo de Wilcoxon se utilizaron para evaluar las diferencias en la concentración de los parámetros analizados con una distribución no normal. ^sSe utilizaron pruebas *t* pareadas para evaluar las diferencias en la concentración de los parámetros analizados con una distribución normal. La fuente en negrita indica valores que tienen diferencias estadísticamente significativas.

que aumentó en el caso de la pentraxina 3 ($p \leq 0,03$; pruebas exactas de Fisher) (Tabla 2).

En cuanto a las concentraciones de los factores inmunológicos, BAFF/TNFSF13B, APRIL/TNFSF13 y la proteinasa 1 similar a la quitinasa 3 fueron los que estuvieron presentes en concentraciones más altas (rango µg/L) en comparación con el resto de los factores detectados (rango ng/L). Las concentraciones de BAFF/TNFSF13B, APRIL/TNFSF13, 1, IL8, IL32, osteopontina y sTNF-R1 fueron más bajas al

final del ensayo (día 120) en comparación con las muestras iniciales (día 0), mientras que se observó lo contrario en el caso de la proteinasa 1 similar a la quitinasa 3, pentraxina 3, IL19 e IL35 ($p \leq 0,04$; pruebas *t* pareadas o pruebas de rango con signo de Wilcoxon) (Tabla 2).

Discusión y conclusiones

En este estudio, la administración diaria del producto probiótico durante cuatro meses coincidió con un período

en el que todos los participantes positivos al SARS-CoV-2 negativizaron y ninguno de ellos se (re)infectó. Este hecho debe destacarse teniendo en cuenta que la residencia está ubicada en una localidad que estuvo confinada durante algunas semanas por la alta tasa de infecciones por COVID-19 y que los residentes no fueron vacunados contra el SARS-CoV-2 hasta unos días después del final de la prueba.

La ingesta del probiótico condujo a una mejora del BI y la puntuación de MNA. Se trata de un hallazgo relevante ya que los estudios realizados hasta el momento han revelado que existe un empeoramiento significativo de la capacidad funcional en las actividades de la vida diaria en pacientes con COVID-19 después de la infección, independientemente de la escala aplicada, siendo los ancianos los que muestran peores resultados (Pizarro-Pennarolli et al., 2021). De manera similar, estudios previos han demostrado que existe un alto riesgo nutricional entre los pacientes con COVID-19 y que este riesgo es mayor entre los ancianos (Silva et al., 2020). En este sentido, el estado nutricional de todos los pacientes diabéticos que participaron en este ensayo mejoró después del consumo de probióticos.

En relación con los perfiles inmunológicos, las concentraciones de algunos factores inmunes cambiaron significativamente después del ensayo. Entre ellos, la disminución de las concentraciones de BAFF/TNFSF13B, APRIL/TNFSF13, IL-8, IL31, osteopontina, sTNF-R1 y sTNF-R2, y el aumento de las de la proteinasa 1 similar a la quitinasa 3, IL19, IL35 y pentraxina 3, parecen particularmente relevantes ya que la mayoría de ellos estaban presentes en un porcentaje alto de las muestras. La concentración de BAFF/TNFSF13B fue significativamente mayor en las muestras nasales antes de la intervención probiótica. La mayoría de los participantes eran positivos para el SARS-CoV-2 cuando fueron reclutados y, además, algunos de ellos padecían enfermedades respiratorias crónicas. BAFF se expresa altamente en las vías respiratorias durante los procesos infecciosos e inflamatorios, incluida la fibrosis quística y las infecciones por VSR, y como resultado su concentración aumenta en muestras de líquido de lavado broncoalveolar y nasal obtenidas de estos pacientes (Alba et al., 2021; McNamara et al., 2013). La bronquiolitis asociada al VRS también se ha relacionado con un aumento de los niveles de IL8 y sTNF-R1 en muestras nasales (Alba et al., 2021; Breindahl et al., 2012).

El ambiente nasal juega un papel central en la adquisición y modulación de la infección por SARS-CoV-2, pero la información sobre las respuestas inmunitarias desarrolladas en el tracto respiratorio superior contra este virus es muy escasa (Gallo et al., 2021). Debe tenerse en cuenta que los perfiles inmunológicos relacionados con la COVID-19 se ha limitado principalmente a muestras de sangre de pacientes hospitalizados durante infecciones de fase aguda y que los compartimentos sanguíneos y de las mucosas pueden com-

portarse de manera diferente. A modo de ejemplo, se han asociado niveles elevados en sangre de pentraxina 3, IL19 y proteinasa 1 similar a la quitinasa 3 con resultados desfavorables en pacientes con COVID-19 (Kamle et al., 2021; Schirinzi et al., 2021; Sims et al., 2021). Por el contrario, los resultados de este estudio mostraron que los niveles nasales de estos compuestos inmunes aumentaron después del ensayo con el probiótico. Estos aumentos en las mucosas pueden contribuir a la eliminación de los patógenos, a la reparación de los tejidos y a una disminución del estado inflamatorio que suele caracterizar al tracto respiratorio de los ancianos (Garlanda et al., 2018). Tales actividades de promoción de la salud en los entornos respiratorio e intestinal pueden explicar las mejoras en las puntuaciones funcionales y nutricionales observadas después de la intervención probiótica.

En conclusión, *L. salivarius* MP101 es una cepa prometedora como ayuda para mejorar o mantener la salud en esta población altamente vulnerable.

Referencias

- Alba C, Aparicio M, González-Martínez F, González-Sánchez MI, Pérez-Moreno J, Toledo del Castillo B, et al. Nasal and fecal microbiota and immunoprofiling of infants with and without RSV bronchiolitis. *Front Microbiol.* 2021; 12: 667832.
- Auer S, Reisberg B. The GDS/FAST staging system. *Int Psychogeriatr.* 1997; 9 Suppl 1; 167-71.
- Bauer JM, Kaiser MJ, Anthony P, Guigoz Y, Sieber CC. The Mini Nutritional Assessment--its history, today's practice, and future perspectives. *Nutr Clin Pract.* 2008; 23: 388-96.
- Breindahl M, Rieneck K, Nielsen C, Justesen T, Bendtzen K, Müller K. Cytokine responses in infants infected with respiratory syncytial virus. *Open J Immunol.* 2012; 2: 40-8.
- Ceccarelli G, Borrazzo C, Pinacchio C, Santinelli L, Innocenti GP, Cavalari EN, et al. Oral bacteriotherapy in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Front Nutr.* 2021; 7: 613928.
- d'Ertorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, et al. Challenges in the management of SARS-CoV2 Infection: the role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 389.
- Gallo O, Locatello LG, Mazzoni A, Novelli L, Annunziato F. The central role of the nasal microenvironment in the transmission, modulation, and clinical progression of SARSCoV-2 infection. *Mucosal Immunol.* 2021; 14: 305-16.
- Garlanda C, Bottazzi B, Magrini E, Inforzato A, Mantovani A. PTX3, a humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue repair and cancer. *Physio Rev.* 2018; 98: 623-39.
- He Y, Wang J, Li F, Shi Y. Main clinical features of COVID-19 and potential prognostic and therapeutic value of the microbiota in SARS-CoV-2 infections. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1302.
- Kamle S, Ma B, He CH, Akosman B, Zhou Y, Lee CM, et al. Chitinase 3-like-1 is a therapeutic target that mediates the effects of aging in COVID-19. *bioRxiv [Preprint]* 2021 Jan 6; 2021.01.05.425478.
- Kullen MJ, Sanozky-Dawes RB, Crowell DC, Klaenhammer TR. Use of the DNA sequence of variable regions of the 16S rRNA gene for rapid and accurate identification of bacteria in the *Lactobacillus acidophilus* complex. *J Appl Microbiol.* 2000; 89: 511-6.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J.* 1965; 14: 61-5.

- Mozota M, Fernández L, Rodríguez JM. COVID-19, microbiota y probióticos. *An Microb Probiot Prebiot*. 2021; 2: 7-14.
- Pizarro-Pennarolli C, Sánchez-Rojas C, Torres-Castro R, Vera-Uribe R, Sanchez-Ramirez DC, Vasconcello-Castillo L, et al. Assessment of activities of daily living in patients post COVID-19: a systematic review. *Peer J*. 2021; 9: e11026.
- McNamara PS, Fonceca AM, Howarth D, Correia JB, Slupsky JR, Trinick RE, et al. Respiratory syncytial virus infection of airway epithelial cells, in vivo and in vitro, supports pulmonary antibody responses by inducing expression of the B cell differentiation factor BAFF. *Thorax*. 2013; 68: 76-81.
- Ruiz-Barba JL, Maldonado A, Jiménez-Díaz R. Small-scale total DNA extraction from bacteria and yeast for PCR applications. *Anal Biochem*. 2005; 347: 333-5.
- Schirinzi A, Pesce F, Laterza R, D'Alise MG, Lovero R, Fontana A, et al. Pentraxin 3: Potential prognostic role in SARS-CoV-2 patients admitted to the emergency department. *J Infect*. 2021; 82: 84-123.
- Silva DFO, Lima SCVC, Sena-Evangelista KCM, Marchioni DM, Cobucci RN, Andrade FB. Nutritional risk screening tools for older adults with COVID-19: a systematic review. *Nutrients*. 2020; 12: 2956.
- Sims JT, Krishnan V, Chang CY, Engle SM, Casalini G, Rodgers GH, et al. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147: 107-11.
- Stewart CJ, Mansbach JM, Wong MC, Ajami NJ, Petrosino JE, Camargo CA, et al. Associations of nasopharyngeal metabolome and microbiome with severity among infants with bronchiolitis. A multiomic analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196: 882-91.

Probiotics as modulators of immune response in viral infections

Pedro Gutiérrez Castrellón^{1,2}, Ana Teresa Abreu³, Tania Gandara Martí¹, César D. Nieto Rufino¹, Eduardo López Orduña⁴, Irma Jiménez Escobar¹, Carlos Jiménez Gutiérrez¹, Gabriel López Velazquez², Jordi Espadaler Mazo⁵

¹Centro de Investigación Translacional en Ciencias de la Salud, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Ciudad de México, México. ²International Scientific Council for Probiotics. Ciudad de México, México. ³Servicio de Gastroenterología. Hospital Angeles Pedregal. Ciudad de México, México. ⁴Laboratorio DiagnóMol SA de CV. Ciudad de México, México. ⁵Departamento de Innovación, AB-Biotics SA (KANEKA Group). Sant Cugat (Barcelona), España.

Correspondencia: P. Gutiérrez-Castrellón (inpcochrane@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):208-210

The interplay between bacteria, viruses and host physiology is very complex, and mechanisms involved are currently not completely understood. However, there is an important amount of evidence supporting that both commensal bacteria and probiotic bacteria have a crucial contribution to host defense against viral pathogens⁽¹⁾. The antiviral mechanisms responsible are both direct and indirect and include: i) modulation of antiviral innate and adaptive immune responses, including enhanced mucosal barrier function, ii) secretion of antiviral antimicrobial peptides (AMPs), iii) inhibition of viral attachment to host cells⁽²⁾.

In fact, the human intestinal microbiome is a highly dynamic microecosystem and interacts with the immune system, and probiotics may act enhancing protective immune responses and inhibiting proinflammatory cytokine production. Many of these responses result from the regulation of specific intracellular signaling pathways not just at the level of intestinal epithelial cells⁽³⁾, but also of immune cells in distal sites⁽⁴⁾.

Respiratory tract infections are one of the most common illnesses and are associated with significant patient morbidity and related mortality. Accumulated evidence reveals that probiotics may have a role in the prevention or reduction of duration of respiratory tract infections (RTIs). Administration of bacteria from the bifidobacteria or lactobacillus families has beneficial impact on respiratory virus clearance from the respiratory tract⁽⁵⁾. Probiotic strains improve levels of type

I interferons, increase the number and activity of antigen presenting cells, NK cells, T cells, as well as the levels of systemic and mucosal specific antibodies in the lungs^(6,7). There is also evidence that probiotic strains modify the dynamic balance between proinflammatory and immunoregulatory cytokines that allow viral clearance while minimizing immune response-mediated damage to the lungs. Several clinical studies and systematic reviews have demonstrated that ingestion of probiotics may reduce the incidence of symptoms as well as the number and duration of respiratory infection episodes^(8,9).

A 2015 Cochrane review examined 12 probiotic RCTs for the prevention URTI, involving a total of 3,720 participants⁽¹⁰⁾. The trials included data from all age groups –children, adults, and older people– from Europe, North America, South America and Asia. The authors concluded that probiotics were better than placebo when measuring the number of participants experiencing episodes of acute URTI (at least one episode: odds ratio (OR) 0.53; 95% confidence interval (CI) 0.37 to 0.76, P value < 0.001); the mean duration of an episode of acute URTI [mean difference (MD) -1.89; 95% CI -2.03 to -1.75, P value < 0.001]; reduced antibiotic prescription rates for acute URTIs (OR 0.65; 95% CI 0.45 to 0.94) and cold-related school absence (OR 0.10; 95% CI 0.02 to 0.47). However, over reliance on subjective measures was also noted as a limitation.

Given the role that probiotics have as modulators of the immune system, their use has also been proposed in improv-

ing the response to vaccines⁽¹¹⁾. A systematic review of human clinical trials evaluating the effect of probiotics on response to the vaccine found evidence that certain probiotics increase the immune response to influenza virus vaccination, providing potential benefit for the elderly, in which the response to influenza vaccination (seroconversion) is altered⁽¹²⁾. In a systematic review and meta-analysis of clinical trials using probiotics as adjuvants for influenza vaccine, the effect on antibody titers and hemagglutination inhibition (HI) has been evaluated⁽¹³⁾. The authors found significantly higher HI titers in the group that received probiotics compared to the control group for strain A/H1N1, A/H3N2, and strain B, with increases of 20%, 19.5% and 13.6% respectively. These data suggest that microbiome intervention has the potential to increase host antiviral immunity.

COVID-19 disease and the potential role of probiotics

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the coronavirus SARS-CoV-2 has significantly expanded producing devastating effects due to its contagiousness, the high prevalence of severe cases, which require admission to intensive care units (ICUs) and the elevated risk for death. Infection by SARS-CoV-2 virus is accomplished through binding to receptor Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) on target cells membranes, a metalloproteinase present on the membrane of type-I and -II pneumocytes, small intestine enterocytes, as well as other human organs.

Balance between innate and adaptive immune responses is critical for the clinical progress of SARS-CoV-2 infection, moving from a protective immune response to an exacerbated inflammatory response⁽¹⁴⁾. The protective response is T cell dependent, with CD4+ helping B cells, geared toward the production of specific neutralizing antibodies, and cytotoxic CD8+ cells capable of eliminating infected cells⁽¹⁵⁾. IgM and IgA antibodies can be detected early during the 1st days of symptom onset, whereas IgG can be detected at around 14 days after the initiation of symptoms and are maintained for several months, while IgM and IgA show an earlier decline⁽¹⁵⁾.

During severe COVID-19, a severe systemic inflammatory response can occur. Increased serum levels of inflammatory markers, such as C-reactive protein (CRP), lactic dehydrogenase (LDH), ferritin, D-dimer, and IL-6 had been observed, producing the so called “cytokine storm”. Accordingly, severe cases of COVID-19 seem to display increased levels of different cytokines such as IL6, IL8, IL10 and TNF- α ⁽¹⁶⁾.

Regarding cellular immunity, most studies show that patients with moderate COVID-19 have a dynamic immune response that resolves over time, typical of a productive antiviral response, with an early reduction in circulating neutrophils with a concomitant increase in circulating monocytes, total dendritic cells (DCs), and basophils. Moreover, natural killer (NK) cells also increase, peaking at 5–6 days after

hospitalization⁽¹⁷⁾. In contrast, severe COVID-19 patients have an aberrant immune response, with hyperactivation of innate, adaptive, and myeloid cell populations, which can result in functional exhaustion of immune cells⁽¹⁸⁾. Regarding adaptive responses, in patients with moderate COVID-19 total T cells expand and contract, consistent with an expected antiviral T cell response. However, patients with severe COVID-19 consistently have lower levels of both T cells and memory B cells, suggesting a diminished, delayed or exhausted adaptive immune response to the virus⁽¹⁷⁾.

The link between lung and gut health has been also revealed in COVID-19 disease, where there is evidence that SARS-CoV-2 may be harbored in the digestive tract of patients and transmitted via the fecal-oral route, affecting the health of the gastrointestinal tract and intestinal microbiota. ACE2 is expressed not only in the lung tissue but also on esophageal and intestinal epithelium; this is the basis of SARS-CoV-2 attacking the digestive tract of the host and leading to intestinal dysbiosis and gastrointestinal symptoms⁽¹⁹⁾.

Thus, taken all together, it has been proposed that gastrointestinal symptoms and the changes in immune homeostasis induced by SARS-CoV-2 might be mediated, in part, by the intestinal microbiota, which opens a door for exploring new strategies based in the use of probiotics⁽²⁰⁾.

New evidence on probiotics and COVID-19 disease

Based on the previous evidence, we recently conducted a single-center, quadruple-blinded RCT to investigate the effect of a novel probiotic formulation (strains *Lactiplantibacillus plantarum* KABP022, KABP023 and KABP033, and strain *Pediococcus acidilactici* KABP021) in COVID-19 disease. 300 symptomatic COVID-19 outpatients with positive SARS-CoV2 nucleic acids test were randomized to receive either active (n= 150; $\geq 2 \times 10^9$ colony-forming units (CFU)) or placebo formulation (n= 150), orally once daily for 30 days. Over this period, patients had on-site visits at study day 15 and 30, and received phone calls on days 5, 10, 20 and 25 (all ± 1 day) by a physician as part of outpatient follow-up. This study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04517422) and complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the Research Ethics Committee of Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez of Mexico City. Main study outcome was the progression of the disease throughout study follow-up. Additionally, the duration of COVID-19 related symptoms was recorded in patient diaries. Objective biomarkers such as viral load and specific SARS-CoV-2 IgG and IgM production were measured at baseline and at 15 and 30 days, and lung abnormalities were also evaluated by chest X-ray and classified according to Brixia score. All participants provided written informed consent before entering the study.

293 patients completed the study (97.7%). Median patient age was 37.0 years (range 18 to 60), 161 (53.7%) were women and 126 (42.0%) had known metabolic risk factors (BMI \geq 30, diabetes and/or hypertension). Patients in active and placebo groups were well balanced at baseline, except for some minor differences that were taken into account for sensitivity analysis.

No hospitalizations or deaths occurred during the study. Main study outcomes are kept under confidentiality and will be reported elsewhere. Median time to overall symptom resolution was significantly shorter in active group than placebo (13 [95%CI 12.5-13.5] vs 18 [95%CI 16.4-19.6] days; $P < 0.001$), and the effect was robust to the baseline imbalances (higher incidence of lung abnormalities and of type II obesity, and lower SpO₂ in the active group, and higher incidence of type I obesity and of shortness of breath in the placebo group). SARS-CoV2-specific IgM and IgG were improved in active group vs placebo on days 15 and 30 (all $P < 0.001$). Incidence of lung abnormalities higher in active than placebo on day 0: 48% vs 32% ($p = 0.005$). Among 116 subjects with lung abnormalities, probiotic reduced overall scoring on days 15 and 30 vs placebo (both $p < 0.001$). This is the first prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial reporting that specific probiotic formulation has a beneficial impact in adult COVID-19 outpatients.

References

- Li N, Ma WT, Pang M, Fan QL, Hua JL. The comensal microbiota and viral infection: A comprehensive review. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1551.
- Harper A, Vijayakumar V, Ouwehand AC, Ter Haar J, Obis D, et al. Viral infections, the microbiome, and probiotics. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 10: 596166.
- Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes.* 2010; 1: 148-63.
- Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity.* 2017; 46: 562-76.
- Zelaya H, Alvarez S, Kitazawa H, Villena J. Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection. *Front Immunol.* 2016; 7: 633.
- de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 0713, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 2005; 24: 481-91
- Namba K, Hatano M, Yaeshima T, Takase M, Suzuki K. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010; 74: 939-45
- Amaral MA, Guedes GHBF, Epifanio M, Wagner MB, Jones MH, Martiello R. Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52: 833-43.
- Laursen RP, Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers-a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2018; 177: 979-94.
- Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (2): CD006895.
- Darbandi A, Asadi A, Ghanavati R, Afifrad R, Darb Emamie A, Kakanj M, et al. The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010-20. *Int J Infect Dis.* 2021; 105: 91-104.
- Zimmermann P, Curtis N. The influence of probiotics on vaccine responses – A systematic review. *Vaccine.* 2017; 36: 207-13.
- Yeh TL, Shih PC, Liu SJ, Lin CH, Liu JM, Lei WT, et al. The influence of prebiotic or probiotic supplementation on antibody titers after influenza vaccination: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 217-30.
- Felsenstein S, Herbert AJ, McNamara SP, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020; 215: 108448.
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; 71: 778-85.
- Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020; 130: 2202-5.
- Bolouri H, Speake C, Skibinski D, Long SA, Hocking AM, Campbell DJ, et al; Benaroya Research Institute COVID-19 Research Team. The COVID-19 immune landscape is dynamically and reversibly correlated with disease severity. *J Clin Invest.* 2021; 131: e143648.
- Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17: 533-5.
- Segal JP, Mak JWY, Mullish BH, Alexander JL, Ng SC, Marchesi JR. The gut microbiome: an under-recognised contributor to the COVID-19 pandemic? *Therap Adv Gastroenterol.* 2020; 24; 13: 1756284820974914.
- He LH, Ren LF, Li JF, Wu YN, Li X, Zhang L. Intestinal flora as a potential strategy to fight SARS-CoV-2 infection. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1388.

Through the looking glass: a microbial ecologist's view of the cervicovaginal microbiota in health and disease

Filipa Godoy-Vitorino

Department of Microbiology & Medical Zoology, UPR School of Medicine. San Juan, Puerto Rico.

Correspondencia: filipa.godoy@upr.edu

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):211-214

Life on earth should be framed in the context of microbial evolution.

From dinosaurs to modern humans, all these have evolved in the presence of microbiomes that have shaped their fitness. The “holobiont” is composed by the host and its microbes (bacteria, archaea, fungi and parasites), a complex unit that has been transmitted by the matrilineal line during birth, since early human evolution^(1,2). The microbiota refers to all of the microbial cells associated with a given organ, while the microbiome is the genetic information of the microbiota, its genes, and genomes – a term first coined by Handelsman⁽³⁾. Seminal work by Dominguez-Bello^(4,5) demonstrated that bacterial transfer from mother to infant occurs when babies go through the vaginal canal at birth or via skin transmission through C-section, continuing over skin to skin contact during breastfeeding. Furthermore, the built environment, even that of the Operating Room (OR), has been shown to have important associations with the microbiome of newborns. Limited air exchange in homes and hospitals leads to an accumulation of bacteria from the air, the clothes, the ducts, the materials and even the shoes which can impact newborns. Authors found that OR walls contained high proportions of members of the Proteobacteria, Firmicutes, and Actinobacteria and source-tracking analysis estimated that human skin was a major contributor of the OR wall microbiota, with bacteria from feces being abundant in the lowest walls near the floor⁽⁶⁾. Nonetheless the extent to which the impact of the built environment has in newborns is still neglected. Given the rise of home births, microbial

ecology has found a higher bacterial diversity and increased *Lactobacillus* proportions among these births. Water births which have gained popularity, revealed higher abundances of Erysipelotrichaceae and Comamonadaceae families in relation to air-borne, despite no differences in alpha diversity⁽⁷⁾. Regardless of how the baby acquires its microbiome, we now know that only a group of the microbes to which the newborn is initially exposed at birth, will permanently colonize a variety of niches in each body habitat⁽⁴⁾. With the introduction of solids the bacterial diversity steadily increases reaching near adult diversity at 3 years old⁽⁸⁾. The human-associated microbiota colonizes either the surfaces of the host epithelium or the mucosa, including the skin⁽⁹⁾, the airways⁽¹⁰⁾, oral sites⁽¹¹⁾, vagina/cervix⁽¹²⁾ and the gut⁽¹³⁾. The most biodiverse organ is the gut, composed of over 100 trillion microbial cells of which *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, or *Akkermansia* are among the most dominant⁽¹⁴⁾. The simplest of the bacterial organs is the genital tract of women⁽¹⁵⁾.

Factors like smoking and alcohol consumption impact the gut microbiome⁽¹⁶⁾ but not much is known for the other body niches, nonetheless these are the risk factors for many cancers. With age comes a decreased intestinal function affecting the immune system by increasing frailty and decreasing nutrient absorption, which have severe effects to the whole system⁽¹⁷⁾. For example, postmenopausal women have lower levels of *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, and higher proportions of *Gardnerella* and *Atopobium vaginae* – a trait related to vaginosis⁽¹⁸⁾.

The dominance of *Lactobacillus spp.* is an essential component of the vaginal microbiota impeding the colonization of other non-indigenous bacteria that would otherwise cause disease. High levels of estrogen lead to an accumulation of Glycogen in the epithelium, which is digested by the host's α -amylases into simple sugars which are then fermented by bacteria into Lactic acid – this maintains a relatively low pH (acidic) serving as a chemical barrier⁽¹⁹⁾. There have been efforts across the globe characterizing the vaginal tract in terms of its microbiota composition in health and disease. According to Ravel et al, *Lactobacillus* is indeed a dominant member of the “healthy” vagina while the growth of other microorganisms is restricted⁽²⁰⁾. Nonetheless, how normal the microbiota seems to be, will depend on ethnicity and even lifestyles, as women are healthy most of the time. Hispanics and Blacks are the groups with least amount of *L. crispatus*, a member of the healthy biota of Caucasians, and instead have higher dominance of *L. iners*⁽²⁰⁾. *L. iners* seems to adapt to the changing cervicovaginal physiological variability being very versatile. Romero and colleagues discussed the possibility that *L. iners* could be a low resistant colonizer, unable to inhibit colonization by strict anaerobes compared to other *Lactobacillus* species⁽²¹⁾.

Additionally, when comparing *L. crispatus* with *L. iners* authors have shown several distinctive characteristics, including a smaller genome for *L. iners* and encoding of an open reading frame with significant primary sequence similarity to intermedilysin and vaginolysin (cholesterol-dependent cytolysins)⁽²²⁾. The authors hypothesize as an advantage to obtain nutrients from cells destroyed by inerolysin when nutrients levels are low, promoting its survivability. Both of these species can produce isomers of lactic acid, where *L. crispatus* can form both L- and D- isomers out of the degradation of glycogen breakdown products, unlike *L. iners* which can only generate L-lactic acid⁽²³⁾. Regardless of which species dominate the genus *Lactobacillus* is *per se* a staple of health.

The gut microbiome has many disrupters of microbial homeostasis, including urban lifestyle, use of antibiotics or formula feeding⁽²⁴⁾. The vaginal microbiota is highly susceptible to change too. Known disrupters of vaginal homeostasis includes antibiotics⁽²⁵⁾, intravaginal substances like douches or washes made with harsh chemicals⁽²⁶⁾ or contraceptive initiation with copper intrauterine devices⁽²⁷⁾. Copper IUDs lead to an increase in alpha diversity and a decrease in *Lactobacillus*, in exchange for *Gardnerella*, *Atopobium* and *Megasphaera*, a bacterial vaginosis profile⁽²⁷⁾.

Infectious agents are also thought to be conducive to changes in the vaginal microbiota. Human papillomaviruses (HPV) are the most common STI worldwide, causing oral, anal and cervical carcinomas⁽²⁸⁾. Risk factors for persistent infection by sexually transmitted types includes young age of sexual onset, multiple sexual partners, smoking, and poor immune function⁽²⁹⁾. Most cervical cancers have HPV DNA

within the tumor⁽²⁸⁾. Despite advances in HPV vaccination Cancer Cervical cancer remains a significant global problem, being second most common cancer in women in Latin America and the Caribbean⁽³⁰⁾. Given *hr*-HPV (high risk HPV) persistence in the development of cervical cancer, factors such as the cervicovaginal microbiome are hypothesized to play a role. It is therefore essential to characterize the cervicovaginal microbiota and its relation to both *hr*-HPV infection and cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) in order to develop predictive biomarkers specific to a given group.

Hispanic women, are among those with higher mortality rates for cervical cancer, three times higher than in the United States (US)⁽³¹⁾. Puerto Rico (PR) has the highest age-adjusted incidence for cervical cancer in the US⁽³²⁾, and a screening rate that does not achieve CDC's Healthy People 2020 recommendations of 93%⁽³³⁾. Furthermore, an increase in prevalence of cervical HPV infection in PR has been recently documented⁽³⁴⁾. Pioneering data on Puerto Rican cervicovaginal microbiota has found women with multiple HPV infections, with as high as 9 serotypes simultaneously⁽¹²⁾. Interestingly the number of HPV serotypes (HPV diversity) did not change with cervical dysplasia, nonetheless bacterial diversity was associated CIN3 pre-cancerous lesions, as well as an enrichment of *A. vaginae* and *Gardnerella vaginalis*⁽¹²⁾. *L. iners* was the dominant bacteria in healthy women and it's abundance reduced drastically with HPV and lesions. Interestingly, fungal diversity was found to be significantly higher in cervical samples with *hr*-HPV and in samples with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS). Among fungi associated to *hr*-HPV were *Malassezia* OTUs, lipophilic yeast previously associated with skin cancer⁽³⁵⁾. Another study revealed changes in the relative abundance of *L. iners* in patients with *hr*-HPV and an increase in *Gardnerella vaginalis*⁽³⁶⁾, and that urine could be used as a non-invasive method for the detection of cervical *hr*-HPV. Another recent study on another Hispanic cohort confirmed that indeed *Gardnerella* promotes a higher cervicovaginal diversity, with *hr*-HPV disease progression, rather than producing the lesion directly⁽³⁷⁾. In spite of the lack of clear mechanisms for the progression of cervical lesions biofilm formation seems to be as a key factor for cancer progression⁽³⁸⁾.

Joint metabolomics and microbiome analyses, revealed that changes in the diversity of microbial species in *hr*-HPV groups influence the capacity of new community members to produce or consume metabolites. Authors found that acylphosphatase, prolylaminopeptidase, prolyl-tRNA synthetase, and threonyl-tRNA synthetase were abundant among women at risk of developing cervical cancer. Microbes lead to metabolic shifts induced by HPV infections, which may influence the maintenance of microbial homeostasis. Metabolomics has now become the next fron-

tier of microbiome research, complementing the microbial inventories and shedding light on the functional attributes of the microbiome. Moving beyond the 16S profiles listing bacteria associated to a given body site or disease, the integration of other omics approaches, is giving better understanding of community functions and interactions with the host. Variation of the metabolomes reflects the interaction of changes in upstream molecules, such as genes and proteins with environmental factors. For metabolomics, clinical samples should be immediately preserved at -80°C . Exciting new research using cervicovaginal lavages is finally showing the truth of the microbe-host response. Authors identified immune cells such as CD40, CD27, and TIM-3 to specifically discriminate cervical cancer from other groups and CD40, CD28, and TLR2 to positively correlate to genital inflammation. TLR2 positively correlated to health-associated *Lactobacillus* dominance, illuminating our knowledge of the immunity and microenvironment⁽³⁹⁾. Apparently, the metabolites derived from the biofilm decide the type of immune response that will proceed. It can suppress the immune system or cause it to activate an immune response resulting in clearance of the lesion⁽³⁷⁾.

Analogous to what is observed in the cervicovaginal tract, oral cancer development is directly related to microbial dysbiosis. Oral bacteria produce reactive oxygen species and oncogenic metabolites, such as nitrosamines, that induce genetic damage to the cells lining the oral mucosa⁽⁴⁰⁾. Studies have not yet been able to define the specific role of sexual intercourse in altering the microbial homeostasis, nonetheless patients with Head and Neck squamous carcinoma (HNSCC) presented an enrichment with commensal species from the vaginal flora, including *Lactobacillus gasseri/johnsonii* and *Lactobacillus vaginalis*⁽⁴¹⁾. Bacteria observed in saliva from patients with Human Papilloma Virus (HPV) confirmed the presence of OTUs from mid-vagina and introitus samples, as well as *Fusobacterium nucleatum*⁽⁴¹⁾, an oral cavity flora commensal bacterium linked to colon cancer – which seems to indicate a role of oral sexual intercourse in exchanging these bacteria.

The determinants of disease development include the immune system, lifestyle, genetics, diet, which have all been implicated as causing changes to the microbiota. Ethnic differences of the microbiota suggest that these may contribute to racial health disparities among specific populations⁽⁴²⁾. Reduced levels of *Lactobacillus* among Hispanics and Blacks, possibly make these groups more susceptible to sexual transmitted infections and even cancer. This may be due to habits such as vaginal douching which is associated to pelvic inflammatory disease, vaginosis and preterm birth⁽⁴³⁾, causing a state of dysbiosis. Economic disadvantage, poor diet, use of antibiotics and even sleep disruption contributes to changes in human microbiome with drastic health outcomes. It is therefore essential to continue studying the

microbiome of all populations and phenotypes, for future therapies and treatment success.

It is now clear that a polymicrobial association between the bacterial and fungal biota with hr-HPV as joint etiologic agents of cervical disease. Identifying taxa, genes and metabolites predictive of disease and HPV infection risk, is the base for future therapeutics based on the microbiome.

References

- Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019; 68: 1108-14.
- Godoy-Vitorino F. Human microbial ecology and the rising new medicine. *Ann Transl Med*. 2019; 7: 342.
- Handelsman J, Rondon MR, Brady SF, Clardy J, Goodman RM. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem Biol*. 1998; 5: R245-9.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 11971-5.
- Mueller NT, Shin H, Pizoni A, et al. Birth mode-dependent association between pre-pregnancy maternal weight status and the neonatal intestinal microbiome. *Sci Rep*. 2016; 6: 23133.
- Derilus D, Godoy-Vitorino F, Rosado H, et al. An in-depth survey of the microbial landscape of the walls of a neonatal operating room. *PLoS One*. 2020; 15: e0230957.
- Combellick JL, Shin H, Shin D, et al. Differences in the fecal microbiota of neonates born at home or in the hospital. *Sci Rep*. 2018; 8: 15660.
- Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486: 222-7.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011; 9: 244-53.
- Chiu CY, Chan YL, Tsai YS, et al. Airway microbial diversity is inversely associated with mite-sensitized rhinitis and asthma in early childhood. *Sci Rep*. 2017; 7: 1820.
- Hall MW, Singh N, Ng KF, et al. Inter-personal diversity and temporal dynamics of dental, tongue, and salivary microbiota in the healthy oral cavity. *NPJ Biofilms Microbiome*. 2017; 3: 2.
- Godoy-Vitorino F, Romaguera J, Zhao C, et al. Cervicovaginal fungi and bacteria associated with cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human Papillomavirus infections in a Hispanic population. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2533.
- Marchesi J, Shanahan F. The normal intestinal microbiota. *Curr Opin Infect Dis*. 2007; 20: 508-513.
- Davila AM, Blachier F, Gotteland M, et al. Intestinal luminal nitrogen metabolism: Role of the gut microbiota and consequences for the host. *Pharmacol Res*. 2013; 68: 95-107.
- Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007; 449: 811-8.
- Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. Alcohol or gut microbiota: Who is the guilty? *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 4568.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019; 7: 14.
- Murphy K, Keller MJ, Anastos K, et al. Impact of reproductive aging on the vaginal microbiome and soluble immune mediators in women living with and at-risk for HIV infection. *PLoS One*. 2019; 14: e0216049.
- Valenti P, Rosa L, Capobianco D, et al. Role of Lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense. *Front Immunol*. 2018; 9: 376.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 Suppl 1: 4680-7.

21. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014; 2: 4.
22. Rampersaud R, Planet PJ, Randis TM, et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by *Lactobacillus iners*. *J Bacteriol*. 2011; 193: 1034-41.
23. France MT, Mendes-Soares H, Forney LJ. Genomic comparisons of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus iners* reveal potential ecological drivers of community composition in the vagina. *Appl Environ Microbiol*. 2016; 82: 7063-73.
24. Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science*. 2017; 357: 802-6.
25. Mayer BT, Srinivasan S, Fiedler TL, et al. Rapid and profound shifts in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for bacterial vaginosis. *J Infect Dis*. 2015; 212: 793-802.
26. an der Veer C, Bruisten SM, van Houdt R, et al. Effects of an over-the-counter lactic-acid containing intra-vaginal douching product on the vaginal microbiota. *BMC Microbiol*. 2019; 19: 168.
27. Achilles SL, Austin MN, Meyn LA, et al. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218: 622.e1-e10.
28. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55: 244-65.
29. WHO. Cervical Cancer. Available at: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/> (accessed 01/08/2021).
30. Capote Negrin LG. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. *Ecancermedicalscience*. 2015; 9: 577.
31. WDP publication. Estrategia y plan de acción regionales sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino. Available at: www.rho.org/files/PAHO_Regional_Strategy_2010_sp.pdf [Google Scholar], (2008).
32. Ortiz AP, Soto-Salgado M, Calo WA, et al. Incidence and mortality rates of selected infection-related cancers in Puerto Rico and in the United States. *Infect Agent Cancer*. 2010; 5: 10.
33. healthypeople.gov. (Healthy People 2020 [Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion [accessed January 15 2020. Available from: <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/objective/c-15>).
34. Ortiz AP, Ortiz-Ortiz KJ, Colón-López V, et al. Incidence of cervical cancer in Puerto Rico, 2001-2017. *JAMA Oncol*. 2021; 7: 456-8.
35. Gilaberte Y, Aspiroz C, Alejandre C, Rezusta A. Malassezia growth on peritumoral skin after routine methyl-5-aminolevulinic photodynamic therapy for actinic keratosis and nonmelanoma skin cancer. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106: 70-1.
36. Chorna N, Romaguera J, Godoy-Vitorino F. Cervicovaginal microbiome and urine metabolome paired analysis reveals niche partitioning of the microbiota in patients with human papilloma virus infections. *Metabolites*. 2020; 10: 36.
37. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog*. 2020; 16: e1008376.
38. Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson W, De Marzo AM. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat Rev Urol*. 2018; 15: 11-24.
39. Laniewski P, Cui H, Roe DJ, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Vaginal microbiota, genital inflammation, and neoplasia impact immune checkpoint protein profiles in the cervicovaginal microenvironment. *NPJ Precis Oncol*. 2020; 4: 22.
40. La Rosa GRM, Gattuso G, Pedullà E, et al. Association of oral dysbiosis with oral cancer development. *Oncol Lett*. 2020; 19: 3045-58.
41. Guerrero-Preston R, White JR, Godoy-Vitorino F, et al. High-resolution microbiome profiling uncovers *Fusobacterium nucleatum*, *Lactobacillus gasseri/johnsonii*, and *Lactobacillus vaginalis* associated to oral and oropharyngeal cancer in saliva from HPV positive and HPV negative patients treated with surgery and chemo-radiation. *Oncotarget*. 2017; 8: 110931-48.
42. Williams DR, Mohammed SA, Leavell J, Collins C. Race, socioeconomic status, and health: complexities, ongoing challenges, and research opportunities. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1186: 69-101.
43. La Ruche G, Messou N, Ali-Napo L, et al. Vaginal douching: association with lower genital tract infections in African pregnant women. *Sex Transm Dis*. 1999; 26: 191-6.

Los probióticos en la Farmacia Comunitaria

Juan Fermín Jaraíz Arias

*Farmacéutico Comunitario y Dietista-Nutricionista. Vocal de Alimentación del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Cáceres.
Miembro del comité científico de la Vocalía de Alimentación del CGCOF*

Correspondencia: juanferminjaraiz@redfarma.org

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):215-216

Farmacia, alimentación y probióticos

La ciencia de la Nutrición es relativamente joven, ya que comenzó a mediados del s. XVIII con las teorías de Lavoisier. Desde ese mismo instante, los farmacéuticos hemos estado presentes en su estudio y desarrollo, colaborando muy activamente en todos los aspectos de la nutrición.

Actualmente, casi un 18% de los farmacéuticos colegiados tenemos nuestro devenir profesional relacionado con la alimentación. Somos también muchos con la doble titulación Farmacia/Nutrición Humana y Dietética. Además, son cada vez más numerosos los gabinetes de Nutrición dentro de las farmacias comunitarias, ateniéndose a la legislación de cada comunidad autónoma. Los farmacéuticos somos por definición los técnicos de los medicamentos, pero por formación de grado y posgrado somos también técnicos en alimentación/nutrición.

Como profesionales sanitarios que somos debemos estar actualizados en todos aquellos medicamentos y preparados farmacéuticos que son responsables de mejorar la salud de los pacientes, así como de curar o prevenir enfermedades. Y dentro de todos estos productos encontramos cada vez con más fuerza en las farmacias a los probióticos y los prebióticos.

El farmacéutico es uno de los profesionales sanitarios con mayor conocimiento sobre los probióticos y la farmacia es el lugar idóneo para su indicación y dispensación.

Los criterios para seleccionar un probiótico de calidad son:

- **Identificación adecuada del probiótico:** Género, especie, y cepa de los microorganismos de los prebióticos utilizados.

- Estudios de inocuidad y eficacia específicos de la cepa.
- Estabilidad, viabilidad y dosificación.

Las dosis recomendadas de los probióticos varían en función de la cepa y de los estudios que se tengan a esa dosis con el efecto deseado, por lo tanto no es cierto que cuanto más dosis de probiótico mejor. Se pueden administrar en **embarazadas** y durante la **lactancia**, ya que ayudan al desarrollo de la microbiota intestinal del futuro lactante, e incluso podrían disminuir la incidencia de alergias en el niño. En general, se deben conservar refrigerados en nevera o por debajo de 25°C. Estas condiciones dependen de la cepa que contenga el producto y vendrán detalladas en la ficha técnica.

Los probióticos son **seguros**, ya que una de las características que debe presentar un microorganismo considerado como probiótico es tener seguridad biológica. Esto implica que deben ser seguros e inocuos para el ser humano bajo cualquier circunstancia.

Los **microorganismos** más frecuentemente utilizados como probióticos son principalmente del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque también encontramos productos con *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli* y del género *Bacillus*.

Los probióticos no están indicados para las mismas situaciones. Emplean distintas estrategias de acción y no todas las cepas presentan la misma resistencia ni la capacidad de colonización y, por tanto, no tienen la misma eficacia clínica.

Aplicaciones de los probióticos en la Farmacia Comunitaria

La Organización Mundial de Gastroenterología ha elaborado una “Guía práctica para el uso de probióticos

y prebióticos (WGO, 2017)”. Esta guía constituye una excelente fuente en la que se pueden consultar las aplicaciones clínicas de los probióticos que tienen sólida evidencia científica.

También es bastante útil para el farmacéutico la Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria SEFAC-SEPyP, que se centra en el manejo de los probióticos en la farmacia comunitaria.

Como farmacéuticos no debemos ser meros intermediarios del medicamento sino que debemos ser proactivos y ver cómo podemos solucionar más eficazmente los problemas de salud del paciente. Por ello, en determinadas situaciones podremos recomendar al paciente los probióticos adecuados cuando sea necesario, como por ejemplo, en procesos diarreicos, en candidiasis, en alergias, etc.

Farmacia y salud

Las farmacias se están transformando, y hemos pasado de una farmacia tradicional que casi exclusivamente atendía a “tratar la enfermedad” a una farmacia moderna que da cada vez más importancia a la “prevención en la salud.” Así, en la farmacia actual, se lleva a cabo promoción de la salud, se fomentan modos de vida y hábitos saludables, y es un punto de información veraz y científica.

El farmacéutico debe conocer cuales son los criterios para seleccionar probióticos de calidad y con sólida evidencia científica. Se debe considerar el uso de productos de alimentación en la farmacia como un factor clave de salud y sostenibilidad de la población, porque **“la alimentación en la Farmacia es una inversión en salud”**.

Bibliografía

- Coudeyras S, Jugie G, Vermerie M, Forestier C. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2008; 2008: 549640.
- Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp*. 2007; 22 suppl. 2: 14-9.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46: 468-81.
- Kanmani P, Kim H. Protective effects of lactic acid bacteria against TLR4 induced inflammatory response in hepatoma HepG2 cells through modulation of toll-like receptor negative regulators of mitogen-activated protein kinase and NF- κ B signaling. *Front Immunol*. 2018; 9: 1537.
- Lorén V, Manyé J, Fuentes MC, Cabré E, Ojanguren I, Espadaler J. Comparative effect of the I3.1 probiotic formula in two animal models of colitis. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017; 9: 71-80.
- Manzano C, Estupiñán D, Poveda E. Efectos clínicos de los probióticos: qué dice la evidencia. *Rev Chil Nutr*. [Internet]. 2012; 39: 98-110.
- Mañé J, Pedrosa E, Lorén V, Gassull MA, Espadaler J, Cuñé J, et al. A mixture of *Lactobacillus plantarum* CECT 7315 and CECT 7316 enhances systemic immunity in elderly subjects. A dose-response, double-blind, placebo-controlled, randomized pilot trial. *Nutr Hosp*. 2011; 26: 228-235.
- Guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española. SEFAC. Farmacéuticos Comunitarios www.farmaceticoscomunitarios.org. Volumen 9 N°1 2017.
- Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria. SEFAC y SEPyP.
- Pérez-Moreno J, Maturana D, Álvarez-Calatayud G, Bodas A. Guías de práctica clínica para el empleo de probióticos y prebióticos. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A, eds. *Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica*. Madrid: Ergon; 2016. p. 375-93.
- Pérez-Moreno J, Taboada L, Tolín M, Sánchez C, Álvarez-Calatayud G. Probioticoterapia en el cólico del lactante: caso clínico. *Nutr Hosp*. 2015; 31(Supl. 1): 78-82.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. February 2017.

Probióticos, alimentación y COVID-19

Rebeca Cuenca Velasco

Farmacéutica Comunitaria y Dietista-Nutricionista. Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Zamora.

Correspondencia: alimentacion.cofzam@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):217-218

La farmacia durante la pandemia

Durante la época más dura de esta pandemia, los farmacéuticos comunitarios hemos realizado una labor esencial, al igual que otros compañeros sanitarios y diversos profesionales. Este hecho, se refleja en el World Pharmacy Council, WPC (Consejo Mundial de Farmacia) en su informe “Farmacia Comunitaria y COVID-19” publicado en septiembre del 2020, donde se reconoce la gran dedicación Asistencial, el desarrollo de actividades en Salud Pública y la implicación en la Educación Sanitaria dirigida a la población⁽¹⁾.

A lo largo de estos meses, la farmacia comunitaria se ha tenido que adaptar a las exigencias de la emergencia sanitaria, consiguiendo mantenerse al pie del cañón con la cruz de la farmacia encendida las 24 horas del día, los 365 días de la semana, como dice el lema: “#LaCruzDeLaFarmacia-NoSeApaga”.

Contando con más de 22.000 oficinas de farmacia, hemos trabajado para que la población tuviera un punto cercano y accesible donde poder informarse verazmente ante tanta incertidumbre, donde encontrar material de protección y donde, bajo el consejo del profesional sanitario, poder adquirir medicamentos y productos sanitarios adecuados para prevenir, aliviar o tratar sus dolencias e incluso, para aquellos síntomas que pudieran estar relacionadas con la tan temida COVID-19. Todo ello, junto con el esfuerzo de intentar mantener a nuestra población cercana siempre abastecida, promoviendo el autocuidado, animando a la realización de cribados y del cumplimiento de la pauta vacunal; así como prestando la máxima atención a nuestros mayores y a otros pacientes vulnerables⁽²⁾.

Sintomatología del COVID en oficina de farmacia

Debido a la accesibilidad y cercanía, la oficina de farmacia se convirtió en un punto de información y apoyo, tanto presencial como telefónico, acerca de los síntomas compatibles con la COVID-19. La población necesitaba conocer cómo podían prevenir la infección por SARS-Cov-2, saber si sus síntomas eran provocados por el coronavirus e incluso, tratar las secuelas que dicha infección deja en el paciente.

En cada caso, los farmacéuticos hemos seguido los protocolos y hemos dispensado aquellos remedios que fueran más apropiados en cada caso o, por el contrario, si el paciente era sospechoso de infección, hemos derivado a la atención médica.

Las consultas más frecuentes de estos pacientes estaban relacionadas con síntomas leves tales como fiebre, tos, disnea, astenia, dolor de garganta, náuseas o vómitos, congestión nasal y diarrea⁽³⁾.

Alimentación, probióticos y COVID desde la farmacia

En la oficina de farmacia poseemos un gran arsenal de remedios tanto para prevenir, en la medida de lo posible, como para tratar los síntomas leves relacionados con la COVID-19. Sin embargo, dado el motivo del congreso, nos centraremos en aquellos productos relacionados con la microbiota, es decir; en los probióticos, prebióticos y simbióticos⁽⁴⁾.

La indicación de los probióticos se ha enfocado en dos vertientes: por un lado, como método profiláctico, dada su relación con el sistema inmune⁽⁵⁾; y por otro, para aliviar los síntomas gástricos relacionados directamente por la COVID-19 o de sus tratamientos farmacológicos^(6,7). También recién-

temente, se están recomendando como coadyuvantes para mejorar la titularidad de las vacunas⁽⁸⁾.

Además, dada la relevancia que tiene una adecuada alimentación sobre el estado de salud, de su influencia en la microbiota y por supuesto, del mantenimiento de un sistema inmune óptimo, desde la Vocalía Nacional de Alimentación del Consejo General de Farmacéuticos, se realizó una campaña educativa sobre Inmunonutrición para concienciar de su importancia a la población.

Gracias a la inmunonutrición se sabe que existen tres nutrientes específicos con acción relevante sobre el sistema inmune: la vitamina C, la vitamina D y el Zinc. Todo ello dentro de un marco de hábitos y dieta saludables⁽⁹⁻¹¹⁾.

Bibliografía

1. WPC. Análisis del sector Edición especial: Farmacia Comunitaria y COVID-19 [Internet]. 2020 [Consultado 23 Jun 2021]. Disponible en: www.worldpharmacycouncil.org
2. CGCOF. La farmacia española frente a la Covid-19. Un año de pandemia. Madrid: Congral; 2021.
3. Plaza J, Estrada G, Gómez JC, Baixauli VJ, Molinero A, Satué E et al. Síntomas Menores y Covid-19. Madrid: SEFAC; 2020.
4. Campbell K. Los farmacéuticos como influenciadores del uso de probióticos. [Internet]. Paraprobiotic Archives - International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) 2021 [Consultado 19 Jun 2021]. Disponible en: <https://isappscience.org/pharmacists-as-influencers-of-probiotic-use/>
5. Na L, Hyun P. Prophylactic effects of probiotics on respiratory viruses including COVID-19: a review. *Food Sci Biotechnol.* 2021; 1: 733-81.
6. Yusuf F, Fahriani M, Mamada SS, Frediansyah A, Abubakar A, Maghfirah D, et al. Global prevalence of prolonged gastrointestinal symptoms in COVID-19 survivors and potential pathogenesis: A systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* 2021; 10: 1-18.
7. Hu J, Zhang L, Lin W, Tang W, Chan FKL, Ng SC. Review article: Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. *Trends Food Sci Technol.* 2021; 108: 187-96.
8. Rodríguez JM. Microbiota, probióticos y COVID-19. En: *Semana Farmacéutica de la Alimentación.* YouTube [Internet]. 2021 [consultado 28 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=yOzNAB-UjzI&list=PL3n4WGtlmfBh8L5cXV8FIgM-MgaqvR1LlK&index=15>
9. Daoust L, Pilon G, Marette A. Perspective: nutritional strategies targeting the gut microbiome to mitigate COVID-19 outcomes. *Adv Nutr.* 2021 [En prensa]. doi: 10.1093/advances/nmab031
10. Osama M, Jamshaid H, Saif A, Hussain T. Immunomodulatory role and potential utility of various nutrients and dietary components in SARS-CoV-2 infection. *Int J Vitam Nutr Res.* 2021 [En prensa]. doi: 10.1024/0300-9831/a000715
11. CGCOF. Recomendaciones de tu farmacéutico. Inmunonutrición [Internet]. 2021 [consultado 19 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/vocalias/alimentacion/Documents/2021-in-fografia-alimentos-inmunonutricion.pdf>

Actualizaciones en los trastornos del eje cerebro-microbiota-intestino

Manuel Medina Cruz

Especialista en Gastroenterología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Correspondencia: manuelmedinaaparotodigestivo@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):219-223

Introducción

El eje intestino-cerebro es la comunicación bidireccional entre el SNC y el tracto gastrointestinal e involucra vías neurales, mecanismos inmunes y endocrinos.

En condiciones fisiológicas, este eje es responsable de la modulación de los procesos digestivos (p. ej., motilidad, secreción), función inmune, intercepción y respuesta emocional a los estímulos viscerales⁽¹⁾.

Por tanto, alteraciones en este eje, se ha relacionado con diversas enfermedades, tales como trastornos de ansiedad y depresión, enfermedad metabólica hepática, enfermedad inflamatoria intestinal y, el tema que nos ocupa, trastornos funcionales del aparato digestivo⁽²⁾.

Este eje está entrelazado con la respuesta al estrés y el comportamiento.

La implicación de la microbiota también es bidireccional, y se produce a lo largo de todo este eje, y se considera, en base a la evidencia científica, como un factor contribuyente activo y muy influyente. En este se incluyen el SNC, tanto el simpático y ramas parasimpáticas del sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema nervioso entérico sistema (SNE), además de los sistemas neuroendocrino y neuroinmune⁽³⁾.

Si ya era complejo tratar de comprender y explicar la etiopatogenia del trastorno de la interacción intestino-cerebro más estudiado hasta el momento, el síndrome de intestino irritable (SII), así como enfrentarnos a un complejo algoritmo de diagnósticos diferenciales⁽⁴⁾, ahora, con el aumento de investigaciones en referencia a las vías de comunicación entre intestino y cerebro en dichos trastornos, la aceptación y aplicación práctica del modelo biopsicosocial de la enfermedad, el acceso a la información de los pacientes y una relación

médico-paciente “menos personal”, hacen que, la atención de estos pacientes se vuelva un verdadero reto en cada caso^(5,6).

Durante la disbiosis, estas vías están disreguladas y se asocian a una alteración en la permeabilidad en la barrera hemato-encefálica con y neuroinflamación.

Existen varias vías inmunes involucradas en la homeostasis y la inflamación del SNC.

El inflammasoma: un complejo neuroinmunológico a nivel intestinal

De éstas, la vía del inflammasoma se ha relacionado con afecciones neuroinflamatorias como esclerosis múltiple, enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, pero también a trastornos ansiosos y depresivos⁽⁷⁾.

El inflammasoma es un complejo de señalización inmune innato que se activa y ensambla en respuesta a la presencia de patógenos o señales de peligro. Una vez activado, conduce a la producción de citocinas proinflamatorias activas, como IL-18 e IL-1 β . Hay varios inflammasomas diferentes. Todos consisten de una proteína "receptora" (como los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como NLR (receptores similares a NOD) o TLR (*Toll-like* receptores), una molécula adaptadora denominada asociada a apoptosis proteína tipo mota (ASC o Pycard) y de la molécula efectora pro-caspasa-1. Además, la activación del inflammasoma puede iniciar piroptosis, una forma rápida y proinflamatoria de muerte celular.

En general, dos señales inician una activación del inflammasoma:

- La primera señal proviene de patrones moleculares asociados a patógenos o peligros (PAMPs/DAMPs) de fuera de

la célula e induce la transcripción de genes que codifican para componentes y productos del inflammasoma.

- La segunda señal proviene de señales de peligro intracelulares, como la adenosina trifosfato, ácido úrico, sustancias grasas que pueden inducir daño lisosómico o dinucleótido de nicotinamida y especies reactivas de oxígeno reactivo (estrés oxidativo) impulsado por la fosfato oxidasa o mitocondrias.

IL-1 β e IL-18 también tienen papeles esenciales para las funciones fisiológicas en el SNC, ya que participan en los procesos de cognición, aprendizaje y memoria, especialmente en el hipocampo y el hipotálamo.

Estos datos muestran que la activación del inflammasoma intestinal por la microbiota podría conducir a la producción de moléculas efectoras que tienen un efecto en el SNC a través del nervio vago. Esto podría ser una de las vías inmunes innatas activadas por la microbiota intestinal con importantes efectos distales también en el SNC, potencialmente durante condiciones tanto saludables como inflamatorias.

En pacientes con trastornos neuro-psiquiátricos, se ha descrito una mayor expresión y actividad del inflammasoma NLRP3 en las células inmunes circulantes de pacientes afectados por depresión, trastorno bipolar y trastornos del espectro autista (TEA), aunque faltan estudios para investigar cómo afectan estos cambios en el hospedador^(8,9).

Medicamentos antidepresivos puede tener un efecto inhibitorio sobre la activación del inflammasoma, especialmente en el inflammasoma NLRP3, ya que reducen el suero niveles de IL-1 β e IL-18 y niveles de proteínas de NLRP3 e IL-1 β ⁽¹⁰⁾.

El β -hidroxibutirato (BHB), un cuerpo cetónico fisiológico producido por el hígado en condición de ayuno, bajo nivel de azúcar en sangre o sin carbohidratos (como cetogénico), o suplementado en la dieta, tuvo un efecto inhibitorio sobre NLRP3-inflammasoma⁽¹¹⁾.

En ratas, inyecciones subcutáneas repetidas de BHB atenuó la expresión de IL-1 β y TNF- α inducida por estrés en el hipocampo. La liberación de IL-1 β y TNF- α causada por el estrés está estrictamente regulado por el inflammasoma NLRP3⁽¹²⁾.

Este estudio también podría sugerir un posible futuro terapéutico uso de metabolitos como BHB para tratar trastornos neuropsiquiátricos como los trastornos del estado de ánimo relacionados con el estrés⁽⁸⁾.

Relación dual entre microbiota y mitocondrias

Las mitocondrias humanas son descendientes de microbios y la función mitocondrial alterada se ha implicado en procesos que van desde el envejecimiento hasta la diabetes⁽¹³⁾.

Metabolitos microbianos que incluyen ácidos grasos de cadena corta (AGCC), así como otras moléculas, gases de fermentación y los ácidos grasos modificados influyen en la función mitocondrial.

Existe evidencia convincente de que existe un vínculo entre la microbiota y la mitocondria:

- Primero, se ha encontrado que las comunidades microbianas intestinales pueden cosechar más energía de los alimentos al metabolizar los carbohidratos no digeribles en calorías que las contenidas en los nutrientes⁽¹⁴⁾.
- En segundo lugar, la interacción de microbios y productos microbianos con el epitelio intestinal se ha demostrado modular los genes del huésped como el factor adiposo inducido por el ayuno, que regulan el metabolismo de los nutrientes.
- Tercero, interacciones humano-microbiota son fundamentales en la programación del sistema inmunológico. Esto podría ser beneficioso al promover la maduración y reducir la inapropiada o exagerada respuestas inflamatorias a desencadenantes inocuos como alérgenos.

La distensión abdominal. Un verdadero reto

Del mismo modo que vamos dilucidando como son estas vías de comunicación neuro-inmunológicas, también vamos desgranando los mecanismos que explican la distensión abdominal funcional gracias a las investigaciones del grupo del profesor F. Azpiroz y colaboradores, del Hospital Vall d'Hebrón.

La hinchazón y distensión abdominal son síntomas muy frecuentes en la población, aunque solo representa un problema de salud para una pequeña proporción. Según una encuesta realizada a población general en Estados Unidos, hasta el 16% de los entrevistados había presentado síntomas de hinchazón o distensión en el último mes, aunque la prevalencia en población puede aumentar hasta un 30% según otras series. La distensión abdominal a final del día está presente también en sujetos sanos, y es frecuente tras ingestas copiosas y perimenstrual, por lo que podemos afirmar que la distensión como síntoma aislado puede considerarse "normal" si no representa un problema de salud⁽¹⁵⁾.

En trastornos funcionales, estos síntomas afectan hasta un 96% de sujetos, con una asociación positiva con la dispepsia funcional, el estreñimiento crónico y el síndrome de intestino irritable.

La distensión abdominal puede aparecer por: 1) aumento del contenido intraluminal (gas/líquido), 3) aumento de la percepción consciente (hipersensibilidad visceral), en el que media la activación de los sistemas implicados en el concepto previo del inflammasoma, y 3) la presencia de anomalías en reflejos víscero-somáticos, que es el principal descubrimiento de este grupo.

La discinergia diafragmática es un concepto investigado con estudios de calidad por el grupo de Barcelona. En sujetos con distensión abdominal funcional y SII se ha demostrado mediante CT que en los episodios de distensión, lejos de aumentar de forma notable el gas, lo que produce el aumento de perímetro abdominal es un descenso paradójico del diafragma y una relajación de la musculatura anterior del abdomen⁽¹⁶⁾.

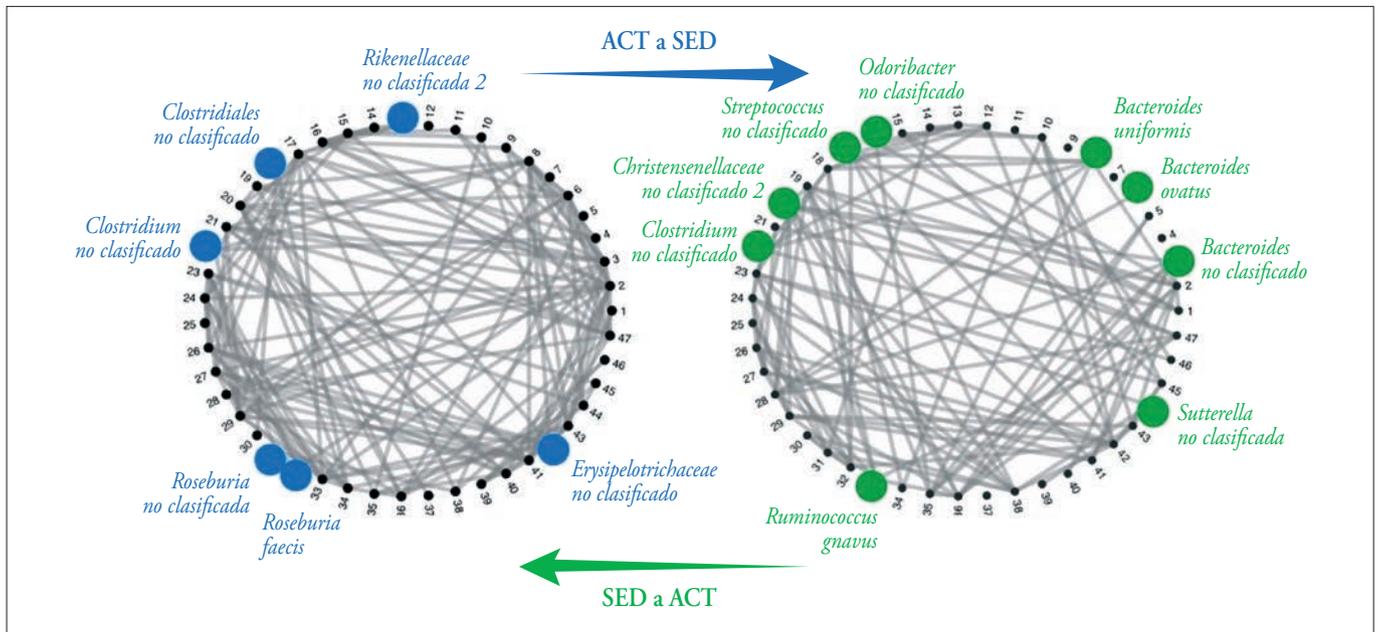


Figura 1. Transición de la red entre las condiciones ‘Actividad física’ (ACT, azul) y ‘Sedentarismo’ (SED, verde), con la significación estadística ($p < 0,001$). (Traducido y adaptado de ref. 20).

Este reflejo se ha mostrado normal en pacientes con neuropatía intestinal avanzada dismotilidad intestinal, en los que un marcado aumento del gas parece ser el mecanismo responsable de la distensión⁽¹⁷⁾.

En pacientes con distensión abdominal funcional, en los que las complejas vías del eje intestino-cerebro juegan un papel importante, situaciones negativas vividas a edades tempranas agravan el problema, así como situaciones de estrés crónico, somatización e hipervigilancia⁽¹⁸⁾.

Hábitos saludables y microbiota

La actividad física puede desempeñar un papel importante en la composición de la microbiota en humanos sanos⁽¹⁹⁾.

Se demostró una mayor variabilidad y mayor abundancia de Firmicutes en adultos sanos. Estudios recientes han sugerido que niveles más altos de actividad física y mejor aptitud cardiorrespiratoria se asocian con una mayor diversidad microbiana en el intestino y con la abundancia de algunos phyla y ciertos productores de AGCC⁽¹⁹⁾.

Se detectó una asociación inversa entre parámetros sedentarios y riqueza de microbiota.

Los atletas también mostraron aumento de las vías metabólicas y la producción de metabolitos fecales en comparación con los controles.

Esta conversión de bacterias claves de una condición de actividad física (ACT) a sedentarismo (SED), la resumimos en la figura 1, y, en términos de relevancia del coeficiente de flujo, podemos afirmar que⁽²⁰⁾:

- Los microorganismos de la condición ACT a SED fueron: *Roseburia faecis*, un taxón no clasificado del género

Roseburia, un taxón bacteriano no clasificado de la familia *Rikenellaceae*, un taxón no clasificado del orden *Clostridiales* y un taxón bacteriano no clasificado de la familia *Erysipelotrichaceae*.

- Los taxones bacterianos clave que conducen de la condición SED a ACT fueron los siguientes: un taxón del género *Sutterella*, un taxón no clasificado del género *Bacteroides* (el *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides uniformis* y especies de *Ruminococcus gnavus*), un taxón no clasificado del *Streptococcus* género, un taxón no clasificado del género *Odoribacter*, un taxón bacteriano no clasificado de la familia *Christensenellaceae* y un taxón no clasificado del género *Clostridium*.

Dieta y trastornos interacción del eje intestino-cerebro

El síndrome del intestino irritable (SII), debido a sus síntomas claves: dolor, y distensión abdominal, y junto a cambio en las características de las heces, tanto los pacientes como los médicos consideran está muy influenciado por la dieta⁽²¹⁾.

Sin embargo, la complejidad de la dieta, ha dificultado la identificación de intolerancias alimentarias específicas, que dan lugar, en la mayoría de los casos, a recurrir a test de intolerancias alimentarias que carecen de evidencia científica, y que pueden ocasionar severos trastornos nutricionales, o, incluso, enmascarar trastornos de la conducta alimentaria⁽²²⁾.

Si bien la alergia alimentaria típica se ha distinguido del SII, los mecanismos de las reacciones adversas específicas del intestino a los alimentos apenas están siendo definidos, y quedan resumidos en la figura 2.

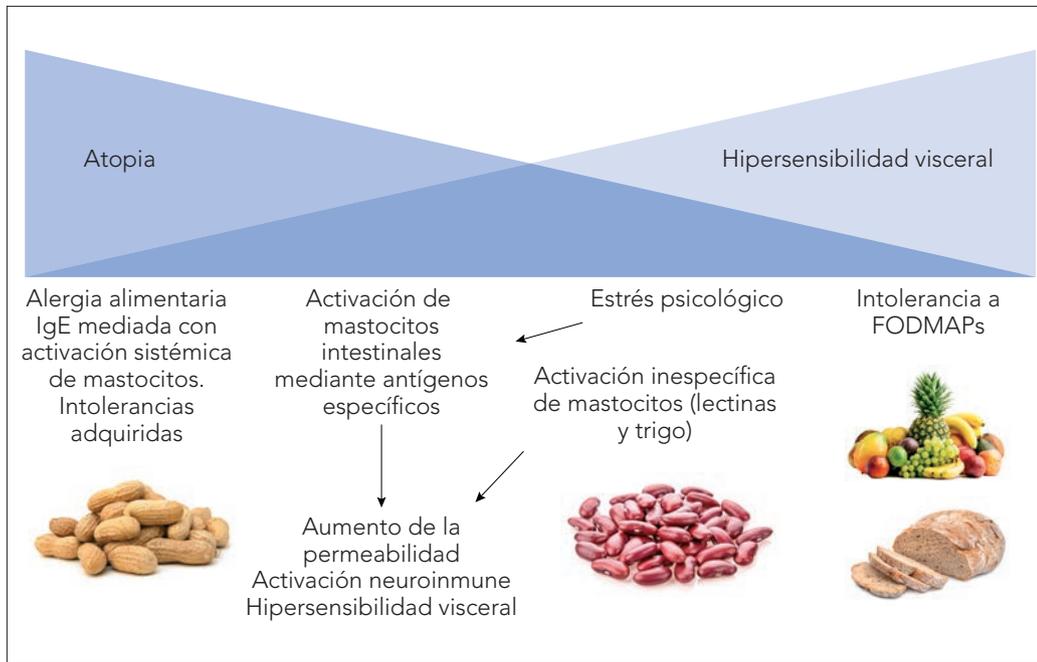


Figura 2. Mecanismos subyacentes a las intolerancias y las alergias alimentarias. (Traducido y modificado de ref. 21).

La interacción mutua entre el SII y los trastornos relacionados con el gluten representa un tema de creciente interés.

Aunque la prevalencia de EC puede aumentar en pacientes con SII-D, el cribado universal de EC actualmente no se recomienda en estos pacientes.

Sin embargo, alguna evidencia muestra que en pacientes con CD en GFD, la persistencia de síntomas digestivos puede estar relacionada con IBS. Además, el cuadro clínico de IBS puede superponerse con NCGS y NCWS, y una mayor permeabilidad intestinal podría explicar la mecanismo por el cual el gluten y/o el trigo pueden provocar síntomas en sujetos con SII. Finalmente, GFD podría Disminuir el impacto de los síntomas en un subconjunto de pacientes con SII. Se necesitan más estudios para evaluar la papel de los trastornos relacionados con el gluten en el SII y viceversa⁽²³⁾.

Existe evidencia de que una dieta baja en FODMAP puede tener un impacto favorable en los síntomas del SII, especialmente dolor abdominal, hinchazón y diarrea. Sin embargo, queda por demostrar si una dieta baja en FODMAP es superior a las dietas convencionales para el SII, especialmente a largo plazo. Además, Se necesitan más estudios para demostrar si la dieta baja en FODMAP es superior a la tradicional dieta para el SII siguiendo las pautas NICE a largo plazo⁽²⁴⁾.

Además de disminuir de forma global la sintomatología, recientemente se ha publicado un estudio⁽²⁵⁾ en el que demuestran que la dieta modula el microbioma intestinal, que a su vez puede afectar el sistema inmunológico del hospedador, a través de dos intervenciones sobre la microbiota: ingesta de fibra vegetal y la ingesta de alimentos fermentados⁽²⁶⁾ durante 17 semanas.

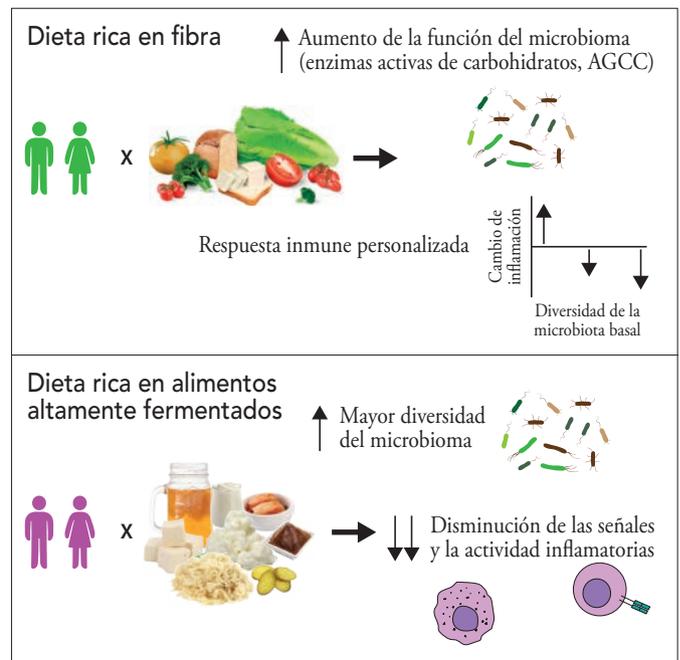


Figura 3. Representación de cómo una dieta rica en alimentos altamente fermentados aumenta la biodiversidad del microbioma y disminuye las señales y actividad inflamatorias del hospedador. (Traducido y modificado de ref. 25).

La dieta de alimentos altamente fermentados aumentó constantemente diversidad de la microbiota y disminución de los marcadores inflamatorios. Los datos destacan cómo la combinación de intervenciones dietéticas con perfiles inmunitarios y microbiológicos profundos y longitudinales

puede proporcionar información individualizada y de toda la población. Los alimentos fermentados pueden ser valiosos para contrarrestar la disminución de la diversidad del microbioma y aumento de la inflamación generalizada en la sociedad industrializada.

Comentario

En esta revisión hemos querido destacar las actualizaciones más relevantes en los últimos años, basándonos en su potencial implicación a la hora de comprender mejor los trastornos de la interacción intestino-cerebro, y, por ende, mejorar los tratamientos disponibles.

Bibliografía

1. De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol*. 2014; 592: 2989-97.
2. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13: 701-12.
3. Grenham G, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*. 2011; 2: 94.
4. Aziz I, Simrén M. The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6: 139-48.
5. Bharucha AE, Chakraborty S, Sletten CD. Common functional gastroenterologic disorders associated with abdominal pain. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91: 1118-32.
6. Van Oudenhove L, Levy RL, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: How central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1355-67.
7. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The gut-brain axis: How microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Mitochondrion*. 2018; 39: 20-5.
8. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The gut-brain axis: How microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Front Immunol*. 2020; 11: 604179.
9. Hylén U, Eklund D, Humble M, Bartoszek J, Särndahl E, Bejerot S. Increased inflammasome activity in markedly ill psychiatric patients: An explorative study. *J Neuroimmunol*. 2020; 339: 577119.
10. Alcocer-Gómez E, Casas-Barquero N, Williams MR, Romero-Guillena SL, Cañadas-Lozano D, Bullón P, et al. Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in Major depressive disorder. *Pharmacol Res*. 2017; 121: 114-21.
11. Iwata M, Ota KT, Li XY, Sakaue F, Li N, Dutheil S, et al. Psychological stress activates the inflammasome via release of adenosine triphosphate and stimulation of the purinergic type 2X7 receptor. *Biol Psychiatry*. 2016; 80: 12-22.
12. Yamanashi T, Iwata M, Kamiya N, Tsunetomi K, Kajitani N, Wada N, et al. Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses. *Sci Rep*. 2017; 7: 7677.
13. Bajpai P, Darra A, Agrawal A. Microbe-mitochondrion crosstalk and health: An emerging paradigm. *Mitochondrion*. 2018; 39: 20-5.
14. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444: 1027-31.
15. Chang L, Lee OY, Naliboff B, Schmulson M, Mayer EA. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 3341-7.
16. Accarino A, Perez F, Azpiroz F, et al. Abdominal distension results from caudo-ventral redistribution of contents. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1544-5.
17. Barba E, Quiroga S, Accarino A, Lahoya EM, Malagelada C, Burri E, et al. Mechanisms of abdominal distension in severe intestinal dysmotility: abdomino-thoracic response to gut retention. *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25: e389-94.
18. Lacy BE, Cangemi D, Vazquez-Roque M. Management of chronic abdominal distension and bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19: 219-31.
19. Dorelli B, Gallè, F, De Vito C, Duranti G, Iachini M, Zaccarin M, et al. Can physical activity influence human gut microbiota composition independently of diet? A systematic review. *Nutrients*. 2021; 13: 1890.
20. Castellanos N, Diez GG, Antúnez-Almagro C, Bressa C, Bailén M, González-Soltero R, et al. Key bacteria in the gut microbiota network for the transition between sedentary and active lifestyle. *Microorganisms*. 2020; 8: 785.
21. Spiller R. Impact of diet on symptoms of the irritable bowel syndrome. *Nutrients*. 2021; 13: 575.
22. Jiménez Contreras S, García de Paso Mora J, Pérez-Aisa A, et al. Test no validados de intolerancia a alimentos: documento de posicionamiento del Grupo Andaluz de Trastornos Funcionales Digestivos (GATFD) pertenecientes a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD) y el Colegio Profesional de Dietistas-Nutricionistas de Andalucía. *RAPD*. 2018; 41: 273-9.
23. Usai-Satta P, Bassotti G, Bellini M, Oppia F, Lai M, Cabras F. Irritable bowel syndrome and gluten-related disorders. *Nutrients*. 2020; 12: 1117.
24. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP diet improves irritable bowel. Syndrome symptoms: A meta-analysis. *Nutrients*. 2017; 9: 940.
25. Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, Dahan D, Merrill BD, Yu FB, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*. 2021; 184: 1-17.
26. Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, Arrieta MC, Cotter PD, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 196-208.

Los trastornos funcionales digestivos ¿cómo los abordamos desde la consulta de un dietista-nutricionista?

Alicia Salido Serrano

Dietista-Nutricionista especializada en Nutrición Clínica Digestiva y Oncológica. Unidad Andaluza de Trastornos Funcionales Digestivos. Sevilla.

Correspondencia: aliciasalido.dn@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):224-226

Introducción

Los trastornos funcionales digestivos son un grupo de trastornos motores que impactan la calidad de vida de los pacientes y pueden afectar cualquier segmento del aparato digestivo. Se caracterizan por ser funcionales y de difícil manejo originando situaciones complicadas en la relación médico paciente. Producen impacto en la calidad de vida y dada su alta prevalencia en población económicamente activa ocasionan repercusión económica importante y menor rendimiento laboral.

Los más conocidos son la dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable.

La dispepsia funcional (DF) se define como un conjunto de síntomas localizados en el hemiabdomen superior, siendo éstos: molestia o dolor epigástrico, pesadez postprandial, saciedad precoz, náuseas, eructos, distensión abdominal y ardor epigástrico⁽¹⁾.

El síndrome de intestino irritable (SII) es un desorden intestinal funcional caracterizado por alteración en el hábito evacuatorio y dolor abdominal crónico. Se caracteriza por síntomas como: Gases o meteorismo, distensión abdominal, dolor o pinchazos abdominales, Diarrea funcional, estreñimiento funcional. Se caracteriza por ser esencialmente funcional con alteración en la motilidad y la sensibilidad visceral, lo que explica la mayoría de los síntomas⁽²⁾.

Padecer un trastorno funcional digestivo (TFD) no es fácil. Muchos pacientes preferirían tener una enfermedad orgánica y un informe médico en el que se describiesen los

resultados de alguna prueba concluyendo que se observa una lesión. Así podrían decir a sus familiares y amigos que les han encontrado una úlcera, una inflamación en el colon o una alteración en los análisis. No tendrían que llegar a casa y volver a decir: “No me han encontrado nada” Así deambulando de una consulta a otra pueden pasar años. Por ello es tan importante la formación y el trabajo de los equipos interdisciplinares en el tratamiento de pacientes de TFD.

Un 70% de los pacientes se encuentran entre los 20 y 70 años, sin diferencia importante por género y más de 70% de los pacientes son atendidos por médicos generales.

Los trastornos funcionales digestivos impactan la calidad de vida de los pacientes y pueden afectar cualquier segmento del tubo digestivo. Por lo que el papel del Dietistas Nutricionistas es muy importante debido a la planificación personalizada de los tratamientos dietéticos y la regulación organiza del cuerpo^(2,3).

El modelo biopsicosocial es clave para el paciente con TFD

Los dietistas-nutricionistas (DN) juegan un papel clave en la recuperación de estos pacientes. El tratamiento debe hacerse desde un área **biopsicosocial**, por lo tanto somos parte del eslabón de la cadena junto al médico digestivo y al equipo de psicología clínica.

Es un modelo que nos va a servir en nuestra práctica diaria porque es nuestro paciente del presente y lo será del futuro ya que hay un gran incremento en la población actual, la mayor

incidencia se observa entre los 35 a 50 años, muy probablemente asociado a mayor presión laboral, poco tiempo para esparcimiento, deficientes hábitos dietéticos y relaciones interpersonales complejas. Hay que tener habilidad dietética a la hora de planificar los tratamientos dietéticos de estos pacientes y una de las cosas más importantes para el DN es conocer el manejo de estos trastornos para poder transmitir al paciente todo con la mayor claridad posible y ganarte su confianza para su mejor recuperación. Son pacientes que llegan a consulta en un estado de desesperación importante debido a su sintomatología ya que merma muchísimo su calidad de vida⁽³⁾.

Anamnesis en la consulta del dietista-nutricionista

Hay un gran incremento de pacientes en las consultas de los DN además de la puesta en el mercado de información errónea sobre diagnóstico, pruebas y tratamiento para estos TFD.

Los pacientes cuando acuden a consulta acuden con un gran desorden de información, de pruebas realizadas, de tratamientos fracasados... el DN debe de realizar un *cribado de toda la información* que le suministra el paciente y debe ordenar y aclarar todas sus dudas. La realización de la Anamnesis es vital para su futuro tratamiento dietético, se realiza también desde un modelo biopsicosocial en ella hay aspectos importantes como: ficha técnica personal, hábitos cotidianos, estudio de composición corporal y/o estudio antropométrico, evaluación funcional y hay 3 áreas en las que tenemos que trabajar de forma muy exhaustiva para poder realizar después un buen tratamiento dietético personalizado que son: el recuerdo 24 horas, la historia clínica (junto con analítica) y la evaluación emocional⁽⁴⁾.

Tratamiento dietético personalizado, más allá de la dieta FODMAPS

Cuando un *dietista-nutricionista clínico* realiza un tratamiento dietético personalizado no estamos hablando de una "dieta tipo" ni de un "listado de alimentos", estamos hablando de una elaboración minuciosa en el que se trabaja teniendo en cuenta muchos aspectos que hemos registrando a lo largo de la consulta (anamnesis) no solo para poder pautar una dieta personalizada adaptada a la sintomatología y estado antropométrico y nutricional del paciente si no también adaptado a otras patologías, a su estilo de vida, a sus horarios, a su familia y siempre basada en la educación nutricional y en la evidencia clínica y científica.

La base de nuestra pauta dietética para los pacientes con TFD puede ser la dieta baja en FODMAPS pero nuestro trabajo va mas allá, por todos es sabido que existe evidencia de que una dieta baja en FODMAP puede tener un impacto favorable en los síntomas del SII, especialmente dolor abdominal, hinchazón y diarrea⁽⁵⁾ y también recientemente ha salido publicado algún artículo en el que se revisa las dietas

FODMAPS debido a que la restricción dietética conduzca a disbiosis con consecuencias para la salud, y su ingesta se está fomentando mediante la adición de alimentos y a través de suplementos⁽⁶⁾. La realidad en las consultas de los DN clínicos especializados en Trastornos Funcionales Digestivos puede dar la razón a unos estudios y a otros no tanto, somos una pieza clave en la recuperación del paciente con SII e intolerancias alimentarias ya que nuestros tratamientos son **personalizados** y nuestras pautas dietéticas para los pacientes con SII, pacientes con intolerancias alimentarias a fructosa⁽⁷⁾, lactosa^(8,9), sorbitol, SIBO y SGNC son siempre **equilibradas** en todos los nutrientes con frecuencias de consumo diario y semanal adecuado⁽¹⁰⁾.

La dietoterapia, el verdadero tratamiento de los pacientes con TFD

El tratamiento dietético personalizado: la **dietoterapia**, lo que nos corresponde a los DN, por lo que, es importante comentar al paciente desde el principio como será su tratamiento y que se sienta seguro con el trabajo que vamos a realizar:

- Las **dietas** de estos pacientes son **muy personalizadas**, puedes trabajar con listados de alimentos estandarizados, pero no valen igual para unas personas como para otras⁽¹¹⁾.
- **No son dietas estrictas son dietas flexibles** que tenemos que planificar para cada paciente.
- **Dietas que no se mantienen en el tiempo**, es decir son para un tratamiento temporal⁽¹¹⁾.
- Las dietas que se pautan para pacientes con intolerancia a la fructosa tienen carencia de nutrientes por lo que hay que utilizar multivitamínicos^(12,13).

Además de trabajar como DN en la dietoterapia, para esta y otras patologías asociadas, hay recomendaciones importantes de cambios en hábitos a veces cotidianos que hay que transmitir al paciente también; como no tomar líquidos en las comidas y cenas, el reparto adecuado de tomas a lo largo del día, el comer despacio, volúmenes pequeños y masticar bien para mejorar las digestiones, aprender a manejar el estrés emocional y laboral con técnicas de relajación, entre otros^(14,15).

La reflexión de este documento es el trato personalizado en los tratamientos dietéticos, la dietoterapia, de estos pacientes con TFD, pautado por DN clínicos especializados en patología digestiva. "Los listados" y "dietas tipo" bajas en FODMAPS no son resultado de ningún beneficio a largo plazo ya que se producen recidivas muy frecuentes y el fracaso emocional del paciente. Que debemos trabajar en equipo interdisciplinar para poder ofrecer una solución óptima y completa para los pacientes.

Hay mucho trabajo por hacer y mucho que estudiar sobre este tema pero hay una realidad en la práctica clínica del DN con estos pacientes y es la mejora en su calidad de vida y en su sintomatología a corto y largo plazo.

Bibliografía

1. Abdo-Francis JM. Trastornos funcionales digestivos. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2011; 74: 229-33.
2. Barbara G, Cremon C, Carini G, et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011; 17: 349-59.
3. Hungin APS, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 643-50.
4. Salvador Castell G, Serra Majem L, Ribas-Barba L. ¿Qué y cuánto comemos? El método Recuerdo de 24 horas. *Rev Esp Nutr Comunitaria.* 2015; 21(Supl. 1): 42-4.
5. De Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, Batman B, O'Brien LA, Leeper JA, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract.* 2013; 67: 895-903.
6. Gibson PR, Halmos EP, Muir JG. Review article: FODMAPS, prebiotics and gut health-the FODMAP hypothesis revisited. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 52: 233-46
7. Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo. Recomendaciones nutricionales para el paciente con fructosemia. Enero 2005. Disponible en: <http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hinmaculada/intranet/ugcolula/Dieta/FRUCTOSEMIA.pdf>
8. Hertzler SR, Huynh BL, Savaiano DA. How much lactose is low lactose? *J Am Diet Assoc.* 1996; 96: 243-6.
9. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1-4.
10. ESPEN Guidelines & Consensus Papers. Disponible en: <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
11. Monash University. The Low FODMAP Diet. Disponible en: <https://www.monashfodmap.com/>
12. Fernández-Bañares F. Malabsorción de azúcares: síntomas funcionales intestinales tras la ingesta de lactosa, fructosa, sorbitol y mezclas de fructosa y sorbitol en adultos. *Gastroenterol Hepatol.* 1992; 15: 462-8.
13. Zugasti Murillo A. Intolerancia alimentaria. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56: 241-50.
14. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Ergon; 2004.
15. Mahan LK, Escott-Stump S, eds. *Krause Dietoterapia*, 12ª ed. Elsevier-Masson; 2009.

Comunicaciones Orales

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):227-235

USOS CLÍNICOS

Probiotic formulation increases humoral immunity in COVID-19 outpatients: post-hoc analyses from a randomized, placebo-controlled trial. Espadaler-Mazo J¹, Abreu Abreu AT², Gandara-Marti T³, Nieto-Rufino CD³, López-Orduña E⁴, Jiménez-Escobar I³, Jiménez-Gutiérrez C³, López-Velázquez G⁵, Gutiérrez-Castrellón P³. ¹Departamento de Innovación, AB-Biotics SA (KANEKA Group) Barcelona. ²Servicio de Gastroenterología. Hospital Ángeles Pedregal. Ciudad de México. México. ³Centro de Investigación Translacional en Ciencias de la Salud, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Ciudad de México. México. ⁴Laboratorio Diagnóstico SA de CV. Ciudad de México. México. ⁵International Scientific Council for Probiotics. Ciudad de México. México.

Background/Aims. Probiotics have been proposed as adjuvants for COVID-19 disease, but randomized controlled trials (RCT) are lacking. Here we want to determine the effect of a novel probiotic formulation (strains *Lactiplantibacillus plantarum* KABP022, KABP023 and KAPB033, and strain *Pediococcus acidilactici* KABP021) on SARS-CoV-2 acquired immunity and Covid19 symptoms.

Methods. Single-center, quadruple-blinded RCT. Symptomatic COVID-19 outpatients (aged 18 to 60 years) with positive SARS-CoV2 nucleic acids test were randomized to active (n= 150; = 2x10⁹ colony-forming units (CFU)) or placebo (n= 150), orally once daily for 30 days. Here we report the effect on virus-specific immunoglobulins (measured on day 0, 15 and 30), time to symptomatic resolution and area under the curve (AUC) of symptom score. Five key symptoms were recorded in patient diaries: fever, cough, headache, dyspnea, and myalgia. This study was prospectively registered at ClinicalTrials.gov (NCT04517422).

Results. 300 subjects were randomized (median age 37.0 years [range 18 to 60], 161 [53.7%] women, 126 [42.0%] having known metabolic risk factors), and 293 completed the study (97.7%). No hospitalizations or deaths occurred during the study. SARS-CoV-2-specific IgM and IgG were improved in active group vs placebo on days 15 and 30 (all P< 0.001). Median time to overall symptom resolution was significantly shorter in active group than placebo (13 [95%CI 12.5-13.5] vs 18 [95%CI 16.4-19.6] days; P< 0.001). Symptom score AUC at the end of the intervention was lower in active than placebo (33.8 [95%CI 31.6-36.1] vs 51.6 [95%CI 48.3-55.0]; P< 0.001). Time to symptom resolution and AUC score were uncorrelated to baseline IgM and IgG, but more correlated to IgM on days 15 and 30 (Spearman rho -0.22 to -0.37; all P< 0.001) than to IgG on same days (rho -0.09 to -0.16; P= 0.161 to 0.008).

Conclusion. This specific strain composition improved symptoms and humoral immunity against SARS-CoV-2 in adult COVID-19 outpatients. Metagenomic analysis is ongoing.

Búsqueda de marcadores intestinales asociados a alergia a la proteína de leche de vaca. Castro AM¹, Navarro S², Carbajal I³, García Á⁴, Pérez D⁵, Fernández P⁶, Molinos C⁷, Jiménez S⁶, Rodríguez S⁵, Suárez M⁶, González D⁵, Díaz JJ⁶, Margolles A¹, Delgado S¹. ¹Grupo MicroHealth. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC)/Instituto Biosanitario del Principado de Asturias (ISPA). Asturias. ²Pediatría. Centro de Atención Primaria Teatinos-Corredoria. Asturias. ³Pediatría. Centro de Atención Primaria La Eria. Asturias. ⁴Pediatría. Centro de Atención Primaria Vallobin-La Florida. Asturias. ⁵Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de San Agustín. Asturias. ⁶Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Asturias. ⁷Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cabueñes. Asturias.

Introducción. De las reacciones de hipersensibilidad causadas por alimentos, la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es la más común en los lactantes. En la mayoría de casos se trata de una alergia mediada por IgE, si bien las formas no mediadas son las más desconocidas y difíciles de diagnosticar, con una afectación retardada y fundamentalmente digestiva. Dentro de estas destaca por su gravedad el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de leche de vaca (FPIES).

Objetivo. El objetivo de este estudio es buscar biomarcadores microbianos e inflamatorios en heces asociados con distintas formas de presentación de APLV que pudieran facilitar el diagnóstico de estas patologías en la infancia.

Metodología. Se parte de un grupo de pacientes = 1 año con distintas formas de presentación de APLV reclutados a lo largo de un año en tres Hospitales de Asturias. Con fines comparativos, se recluta en centros de atención primaria un grupo control de lactantes sanos sin ninguna enfermedad digestiva ni alérgica. A partir de las heces de los niños se realiza el análisis de parámetros inflamatorios, así como de la composición microbiana y de sus metabolitos.

Resultados. Se detectaron distintos perfiles entre el grupo control y los pacientes en función del tipo de hipersensibilidad. Destaca la disminución de la excreción fecal de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en aquellos niños con formas no mediadas por IgE respecto al grupo de niños sanos y a los pacientes con APLV mediada por IgE.

Conclusiones. Las poblaciones microbianas que se desarrollan en el intestino del lactante y la producción de metabolitos bacterianos específicos pueden ser claves en la interacción con el sistema inmunitario del lactante en este tipo de alergias. El análisis de muestras de heces podría ayudar al diagnóstico, sobre todo en los casos no mediados por IgE.

Factores perinatales afectan a la carga de genes de resistencia en el resistoma intestinal infantil. Saturio S¹, Suárez M², Mantecón L², Fernández N², Solís G², Arboleja S¹, Gueimonde M¹. ¹Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), Villaviciosa, Asturias. ²Hospital Universitario de Asturias (HUCA-SESPA), Oviedo, Asturias.

Introducción. El establecimiento inicial de la microbiota intestinal (MI) es un factor clave para la salud posterior del individuo y se ve afectado por diferentes factores. Esta MI supone un reservorio de genes de resistencia a antibióticos (GRAs), actualmente se desconoce cómo el resistoma intestinal se establece desde edades tempranas. La presencia de estas resistencias y su posible transferencia entre miembros de la MI es una de las principales amenazas para la salud global.

Objetivo. El objetivo de este estudio fue cuantificar la carga de GRAs en la MI de neonatos y estudiar el efecto de la edad gestacional, tipo de parto y alimentación como factores perinatales principales, durante los primeros meses de vida.

Metodología. Se estudió una cohorte de neonatos reclutados en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), en la que se incluyeron 69 prematuros (= 36 semanas de gestación) y un grupo control de 48 nacidos a término (> 37 semanas de gestación) por parto vaginal. Se recogieron muestras fecales a los 2, 10, 30 y 90 días de vida. Tras la extracción del ADN se determinó por qPCR la concentración de siete GRAs: *bla*SHV, *bla*TEM, *mecA*, *tetO*, *tetM*, *cmlA1* y *aac(6)-Ie-aph(2)*".

Resultados. Se observaron diferencias significativas en algunos de los GRAs estudiados, en niños prematuros en comparación con el grupo control y, dentro del primer grupo, en función del tipo de parto. Por otra parte, se evaluó el efecto del tipo de alimentación, en el grupo control, observándose que los niños alimentados exclusivamente con leche materna portan menores niveles de GRAs.

Conclusiones. Nuestros resultados muestran que los factores perinatales analizados afectan a la carga de GRAs en la MI infantil y sugieren que, si bien son necesarios más estudios para ahondar en el impacto de esos factores sobre el resistoma intestinal, es posible desarrollar estrategias de intervención para la reducción de dicha carga.

Antioxidant effect of a probiotic product on a model of oxidative stress induced by high-intensity and duration physical exercise. López-Román FJ¹, Ramón D², Pérez-Piñero S¹, Chenoll E², García-Muñoz AM¹, Genovés S², Ávila-Gandía V¹, Cánovas-García F¹, Victoria-Montesinos D¹, Abellán-Ruiz MS¹, Luque-Rubia AJ¹, García-Lorente RP¹, Climent E², Sánchez-Macarro M¹. ¹UCAM. ²ADM-Biopolis.

Background. Free radicals play a central role in various physiological conditions, but excessive production contributes to detriment crucial cellular functions as well as cell and tissue injury, resulting in oxidative stress and chronic inflammation. Excessive bioavailability of ROS may result from a disturbance of gut microbiota. Moreover, potential beneficial effects of candidate probiotic may be partially-mediated by ROS-dependent mechanisms. The aim of this study was to test the effects of a probiotic supplementation in an oxidative stress model induced by high-intensity and duration physical exercise in male cyclists.

Methods. A randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, and single-center trial was conducted. The model was a high-intensity and long-lasting physical activity (90 min) on a bicycle roller, before and after 6 weeks of daily either probiotic (*Bifidobacterium longum* CECT7347, *Lactobacillus casei* CECT9104, and *Lactobacillus rhamnosus* CECT8361) or placebo supplementation. The primary objective was to evaluate the effect of the probiotic administration in oxidative stress biomarkers. The secondary objective was the evaluation of changes in gut bacterial microbiome.

Results. The consumption of the experimental product for 6 weeks decreased the oxidative damage to biomolecules generated by the high duration and intensity test (serum MDA level, urinary 8-OHdG level and serum Ox-LDL level). Urinary isoprostanes, serum protein carbonyl differenceS, serum GPx and SOD between-group differences were not significant. Specific taxa was found significant. Within-group differences showed an increase in *Methanobrevibacter*, *Holdemanella* and *Blautia* in the probiotic group, whereas an increase in *Bifidobacterium* and *Blautia*, together with decreases in *Shigella* and *Klebsiella* were observed in placebo.

Conclusion. Results obtained in male amateur cyclists undergoing high-intensity and duration physical exercise after 6w consumption of the probiotic product suggest an antioxidant effect on underlying interacting oxidative stress mechanisms and their modulation in healthy subjects.

Impacto nutricional e inmunológico de *Ligilactobacillus salivarius* MP101 en una residencia geriátrica durante la COVID-19. Mozota Herbera M¹, Castro Navarro I¹, Gómez-Torres N¹, Arroyo Rodríguez R¹, Laila Y², Somada M², Fernández Álvarez L¹, Alba Rubio C¹, Rodríguez Gómez JM¹. ¹Universidad Complutense de Madrid. ²Villa Villera.

Introducción/Objetivos. Los ancianos que viven en hogares de ancianos han sido particularmente vulnerables a la COVID-19, aunque la susceptibilidad individual a la infección por SARS-CoV-2 podría estar relacionada con la microbiota del huésped. El objetivo de este trabajo fue investigar el efecto de *Ligilactobacillus salivarius* MP101 sobre el estado funcional, cognitivo y nutricional, y sobre los perfiles inflamatorios nasales y fecales de los ancianos de una residencia geriátrica muy afectada por la COVID-19.

Metodología. A petición de la residencia, la primera etapa de este trabajo fue el desarrollo de un producto lácteo (tipo yogur) que únicamente contuviera la cepa ensayada (*L. salivarius* MP101) y a una concentración > 9 log₁₀ UFC por unidad (envase). Un total de 25 residentes (> 80% SARS-CoV-2-positivos) participaron en el ensayo, que implicó la ingestión diaria del producto lácteo desarrollado (*L. salivarius* MP101: 9,3 log₁₀ UFC por unidad) durante 4 meses. Se analizaron 37 factores inmunitarios en muestras nasales y fecales en el momento del reclutamiento y al final del estudio. En esos dos tiempos de muestreo se determinaron los perfiles funcionales (índice de Barthel), cognitivos (GDS/FAST) y nutricionales (MNA) de los participantes.

Resultados. Ningún participante se (re)infectó con SARS-CoV-2 durante el ensayo a pesar de que la localidad en la que se ubica la residencia tuvo una prevalencia muy alta. No se encontraron cambios en las puntuaciones de GDS/FAST después del ensayo pero, por el contrario, los valores funcionales y nutricionales mejoraron significativamente. Las concentraciones

de algunos factores inmunes cambiaron significativamente después del ensayo, incluida una disminución en las concentraciones de BAFF/TNFSF13B, APRIL/TNFSF13, IL8, IL31, osteopontina, sTNF-R1 y sTNF-R2, y un aumento en las de quitinasa 3- como 1, IL19, IL35 y pentraxina 3.

Conclusiones. *L. salivarius* MP101 parece una cepa prometedora para mejorar o mantener la salud en una comunidad geriátrica con población altamente vulnerable y fuertemente afectada por la COVID-19.

Impacto de la cirugía bariátrica en la composición y la actividad metabólica de la microbiota intestinal. Salazar Garzo N¹, Garriga García M², Ponce Alonso M³, Vega Piñero B², Botella Carretero I², Zamora J⁴, De los Reyes-Gavilán CG¹, Del Campo R³. ¹Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos, Instituto de Productos Lácteos de Asturias, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC), Villaviciosa, Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Asturias. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal & IRYCIS, Madrid. ⁴Servicio de Bioestadística Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal & IRYCIS, Madrid.

Introducción/objetivos. El tratamiento de la obesidad severa mediante cirugía bariátrica presenta la mejor relación efectividad/coste, siendo el sleeve gástrico (SG) y el bypass gástrico (BPG) las técnicas laparoscópicas más utilizadas. El BPG está recomendado con IMC > 50. Aunque se han descrito alteraciones en la microbiota intestinal (MI) en relación con la obesidad, existen pocos estudios en obesidad severa en los que se haya caracterizado este ecosistema. El objetivo del trabajo fue evaluar el impacto de la dieta pre-operatoria y el tipo de cirugía bariátrica sobre la composición y la actividad metabólica de la MI en obesidad severa.

Metodología. Se incluyeron 40 pacientes de cirugía bariátrica (14 SG y 26 BPG), recogiendo la información clínica de interés. Cada paciente contribuyó con 4 muestras de heces: 1) basal, 2) tras dieta preoperatoria, 3) al mes y 4) a los tres meses de la cirugía. Se determinó la composición de la MI mediante secuenciación del gen ARNr 16S y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) mediante cromatografía de gases.

Resultados. Se han detectado diferencias significativas en la composición de la MI de la muestra basal de los pacientes de BPG y de SG y cambios estadísticamente significativos en la composición y actividad metabólica entre las cuatro muestras, existiendo un mayor impacto en el BPG. En el caso del patrón de AGCC, ambas cirugías disminuyeron la concentración de los AGCC mayoritarios, existiendo tendencias opuestas en la evolución de las 4 muestras, pero sin diferencias significativas entre cirugías.

Conclusiones. Los obesos severos con elevado exceso de peso (IMC > 50) tienen una MI diferente, con mayor abundancia de Firmicutes. La cirugía bariátrica y la dieta preoperatoria asociada modifican la composición y la funcionalidad de la MI; siendo estos cambios más profundos cuando se utiliza la técnica de BPG, probablemente por la alteración anatómica del tránsito intestinal.

INMUNONUTRICIÓN

Akkermansia muciniphila: un posible gerobiótico. Díaz-Del Cerro E¹, Lambea M¹, Félix J¹, Salazar N², Gueimonde M², De la Fuente M¹. ¹Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología (Unidad de Fisiología Animal). Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre. Madrid. ²Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos, IPLA-CSIC, Grupo de Microbiota, Alimentación y Salud, ISPA. Asturias.

Introducción/Objetivos. Al envejecer, los sistemas homeostáticos, como el sistema nervioso y el inmunitario, se deterioran como resultado del establecimiento de un estrés oxidativo crónico, aumentando consecuentemente la morbilidad y la mortalidad. La ingestión de ciertos probióticos se ha sugerido como una estrategia nutricional prometedora para lograr un mejor envejecimiento y una longevidad saludable. *Akkermansia muciniphila* (AKK) es un nuevo probiótico con muchos efectos positivos en diferentes aspectos de salud, en el que no se ha comprobado su eficacia en la vejez. El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos de la ingesta diaria, durante un mes, de AKK (10^8 ufc/100 μ l PBS) sobre el comportamiento, así como las funciones y el estado redox de leucocitos peritoneales de ratones viejos (72 ± 4 semanas) de la cepa ICR-CD1 (grupo VA).

Métodos. En el grupo VA y en otros grupos de ratones que no tomaron AKK (viejos control = VC y adultos control = AC) se realizaron diversas pruebas conductuales, y en células inmunitarias peritoneales se valoraron una serie de funciones y parámetros de oxidación e inflamación. Además, se registró la longevidad de los animales.

Resultados. Los VA mostraron unas respuestas conductuales (habilidades sensorimotoras y exploratorias, y conductas de ansiedad), unas funciones inmunitarias (quimiotaxis, fagocitosis, actividad antitumoral *Natural Killer* y respuesta linfoproliferativa) así como un estado oxidativo (actividad antioxidante glutatión peroxidasa y reductasa, glutatión reducido y oxidado) e inflamatorio (liberación de citoquinas proinflamatorias: IL-2, IL-6 y TNF- α), significativamente mejores que los VC. Además, en general, los valores obtenidos en dichos parámetros fueron similares a los de AC. Esto se vio reflejado en una mayor longevidad.

Conclusiones. Nuestros resultados indican que la suplementación con *Akkermansia muciniphila* durante un periodo corto de tiempo podría ser una buena estrategia nutricional para promover un envejecimiento y longevidad saludable, por lo que puede proponerse a AKK como gerobiótico.

In vitro fermentation of novel enzymatically synthesized fructo-oligosaccharides by infant fecal microbiota. Marin-Manzano MC¹, Díez-Municio M², Delgado-Andrade C¹, Olias R¹, Moreno J², Clemente A¹. ¹EEZ-CSIC. ²CIAL, CSIC-UAM.

Background. Non-digestible oligosaccharides such as galactooligosaccharides (GOS), fructooligosaccharides (FOS) and lactulose, are able to modulate the composition and metabolic activities of the human colonic microbiota, which plays an important role in health and well-being.

Methods. Two sets of novel heterofructooligosaccharides, one derived from lactosucrose (lactosyloligofructosides (L-FOS), β -D-Gal-(1->4)- α -D-Glc-[(1->2)- β -DFru] n, n= 2-4, and one from raffinose (raffinoyl-oligofructosides (R-FOS), α -D-Gal-(1->6)- α -D-Glc-[(1->2)- β -DFru] n, n= 2-5, were enzymatically synthesized by acceptor transfructosylation reactions using sucrose as donor and characterised by NMR as previously described^(1,2). The removal of mono- and disaccharides from the resulting reaction mixtures was carried out by preparative HILIC-RID. The fermentation process of L-FOS and R-FOS compared to commercially available inulin-type FOS (W-FOS) was studied in an *in vitro* batch culture system by using individual infant fecal slurries from six infant donors, aged 6 months to 2 years. The metabolism of all FOS during the fermentation period (0-24 h), the production of SCFA, and its modulatory effect on the infant fecal microbiota were evaluated.

Results. Quantitative analysis showed that L-FOS and R-FOS were extensively and rapidly fermented by infant faecal microbiota. A decrease in pH was observed in the fermentation media, mainly due to the production of acetate and lactate. R-FOS fermentation caused a significant growth of bifidobacteria whereas L-FOS and W-FOS did not show a significant bifidogenic effect when compared to control. A selective increase of *Bifidobacterium catenulatum/pseudocatenulatum* was observed in all FOS tested. In the case of L-FOS and W-FOS, a significant decrease of enterobacteria compared to control, was shown.

Conclusion. Novel R-FOS demonstrated a strong bifidogenic potential by using *in vitro* infant fecal slurries and deserves further research to evaluate its use in infant formula.

References. 1) Díez-Municio M, et al. Synthesis of potentially-bioactive lactosyl-oligofructosides by a novel bi-enzymatic system using bacterial fructansucrases. Food Res Int. 2015; 78: 258-65. 2) Díez-Municio M, et al. Synthesis and structural characterization of raffinoyl-oligofructosides upon transfruc-

tosylation by *Lactobacillus gasser* DSM 20604 inulosucrase. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016; 100: 6251-63.

Metabolic and anti-inflammatory effects of an olive leaf extract (OLE) in a fecal microbiota transplant model (FMT) in obese mice. Vezza T¹, Molina-Tijeras JA¹, Díez-Echave P¹, Ruiz-Malagón AJ¹, Hidalgo-García L¹, Rodríguez-Sojo MJ¹, Rodríguez-Nogales A¹, Romero M², Robles I², Martín-García B³, Gómez-Caravaca AM³, Arráez-Román D³, Segura-Carretero A³, Duarte J², Rodríguez-Cabezas ME¹, Gálvez J¹. ¹CIBER-EHD, Department of Pharmacology, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada. ²CIBER-Enfermedades Cardiovasculares, Department of Pharmacology, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada. ³Research and Development Centre for Functional Food (CIDAF), PTS Granada, Granada.

Background/Aims. In recent years, faecal microbiota transplantation (FMT) is gaining attention as treatment option in obesity. However, the molecular mechanisms behind this effect are not yet fully understood. This study aimed to evaluate the effects of an olive leaf extract (OLE) in a faecal transplant model in obese mice, describing the underlying mechanisms involved in its beneficial effects, with special attention to the subclinical inflammatory state related to obesity.

Methods. C57BL/6J mice fed with a standard diet or a high-fat diet (HFD) were divided into 3 experimental groups: lean control group, obese, and obese treated with OLE (25 mg/kg) for 5 weeks. The week before animal sacrifice, the faecal contents of the 3 different groups were collected for the subsequent FMT model. Recipient mice (lean, obese, and obese-OLE) were administered orally with the faecal contents from donors for 5 weeks. During the experimental period, body weight and food consumption were measured weekly. At the end of the treatment, adipose and liver tissue samples were used for RNA extraction to evaluate the expression of different inflammatory biomarkers and proteins involved in metabolic processes.

Results. FMT-OLE resulted in a lower increase in body weight compared to the obese control group, and an improvement in lipid and glycemic profile. These beneficial effects were associated with an improvement in the expression of obesity-associated markers such as inflammatory cytokines (TNF- α and IL-1 β), glucose membrane transporter protein (GLUT-4) and AMP protein kinase (AMPK) involved in metabolic processes. Moreover, FMT-OLE significantly ameliorated the HFD-induced altered expression of key adipogenic genes, like PPARs, adiponectin and leptin receptor, in liver and adipose tissue.

Conclusion. FMT-OLE had a favourable therapeutic effect in a mouse model of obesity, contributing to the improvement of the chronic subclinical inflammatory state associated with obesity.

Efecto de la ingesta de probióticos aislados de la leche materna en mexicanos con problemas de gastritis y síndrome de intestino irritable. Amezcua López JA¹, Solís Aguilar JG¹, Velarde Ruiz Velasco JA², Rodríguez Arreola A¹, Loera Parra M¹, Balcázar López E¹, Flores Fong X¹, Solís Pacheco JR¹. ¹CUCEI-UdG. ²Hospital Civil de Guadalajara.

Introducción/objetivos. La microbiota es indispensable en la salud humana impactando al crecimiento corporal, el desarrollo de la inmunidad y la nutrición. La microbiota intestinal puede verse afectada por múltiples factores, como la dieta, el origen étnico, el uso de antibióticos, la ubicación geográfica, los malos hábitos como el tabaquismo, el consumo de alcohol o productos chatarra. Un desequilibrio de la misma podría desencadenar diversas afecciones asociadas a enfermedades como el síndrome metabólico y graves problemas gastrointestinales. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la ingesta de bacterias lácticas aisladas de la leche materna, en pacientes con problemas de gastritis y síndrome de colon irritable.

Metodología. El estudio fue realizado en el Hospital Civil de Guadalajara, "Fray Antonio Alcalde". Se seleccionaron diez pacientes con gastritis, 10 con síndrome de intestino irritable y 10 sanos como control o placebos. Durante tres meses, los voluntarios ingirieron cápsulas conteniendo a las bacterias *L. fermentum* LH01, *L. reuteri* LH03 y *L. plantarum* LH05 a concentración de 10⁹ CFU/g. Todos los participantes se sometieron a estudios clínicos y evaluación nutricional. Se recolectaron muestras de heces de los treinta voluntarios, para determinar su perfil microbiano y contenido de bacterias lácticas identificando las cepas con el analizador Maldi-Tof.

Resultados y conclusiones. Se aisló una diversidad de bacterias en las heces de los pacientes, especialmente de *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium* y *Salmonella* sp. La ingesta de probióticos favoreció en un 85% la salud de los pacientes enfermos, se observó una mejora en las evacuaciones a partir del segundo mes después de haber ingerido los probióticos. Se observó una desinflamación de los intestinos y una mejora en la salud general de los pacientes. En conclusión, las bacterias *L. fermentum* LH01, *L. reuteri* LH03 y *L. plantarum* LH05 mostraron un efecto probiótico significativo para mejorar de los pacientes con problemas de gastritis y síndrome del intestino irritable.

Antitumor effect of tigecycline in a colitis-associated colorectal cancer murine model: impact on gut microbiota composition. Ruiz Malagón AJ^{1,2}, Hidalgo García L^{1,2}, Rodríguez Sojo MJ^{1,2}, Molina Tijeras JA^{1,2}, Díez Echave P^{1,2}, Vezza T^{1,2}, Garrido Mesa J^{1,2}, Rodríguez Cabezas ME^{1,2}, Rodríguez Nogales A^{1,2}, Marchal JA³, Gálvez J^{1,2,4}. ¹Department of Pharmacology, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada. ²Instituto

de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada. ³Department of Human Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Granada, Granada. ⁴Centre for Biomedical Research in Liver and Digestive Diseases Network (CIBER-EHD), University of Granada, Granada.

Introduction. Colorectal cancer (CRC) is one of the cancers with the highest incidence. Changes in gut microbiota take place in patients with CRC and this dysbiosis is involved in the initiation and development of CRC. The aim of this study was to evaluate the effects of tigecycline, a third generation tetracycline, in an experimental model of colitis-associated colorectal cancer (CAC), with special attention of its effects on gut microbiota modulation.

Material/methods. CAC were induced in C57Bl/6J mice with azoxymethane (AOM) (10 mg/kg; i.p.) and three cycles of dextran sodium sulfate (DSS) at 2 % v/v in drinking water for 5 days, with a period of 15 days between cycles. Two groups of mice (n= 10) were treated with tigecycline (25 and 50 mg/kg), the last 7 weeks of the assay. Disease activity index (DAI) was evaluated in each DSS cycle and, the day before sacrifice, colonoscopy images were taken. After sacrifice, tumor number and size were analyzed, and colon samples were taken for cytometry, RT-qPCR, histology and Western Blot analyses. Stool samples were collected for microbiota composition analysis by Illumina MiSeq sequencing.

Results. Tigecycline reduced significantly the tumor score, the tumor number and size. These effects were accompanied with a reduction of the expression of inflammation and tumor markers such as *Il17*, *Il23p19*, *Ccnd1* and *Angpt2*. The treatment increased the levels of apoptotic markers such as Casp12 and reduced the levels of proliferation-related proteins such as nuclear β -catenin. FACS analyses showed a reduction of cancer stem cells and tumor-associated macrophages levels in treated-mice. Additionally, tigecycline ameliorated microbiota CRC-associated dysbiosis, since it restored the indexes of diversity and richness.

Conclusion. Tigecycline could be considered as a novel anti-tumor candidate in the treatment of CRC, since it ameliorates apoptosis mediators and reduces proliferation markers in an experimental model of CAC. The impact of tigecycline on microbiota composition and/or function in mice with CAC could contribute to its anti-tumor activity.

Impacto de bacterias lácticas sobre parámetros metabólicos en ratones con obesidad inducida por dieta. Márquez A, Russo M, Andrada E, Abeijon-Mukdsi C, Medina R, Gauffin-Cano P. *Centro de referencia para lactobacilos (CERELA-CONICET), Tucumán, Argentina.*

Introducción. En la actualidad, el empleo de bacterias lácticas (BL) probióticas como terapia nutricional es una opción

prometedora para revertir los marcadores metabólicos que caracterizan a la obesidad inducida por dieta (OID).

Objetivo. Evaluar comparativamente la administración de 3 cepas de BL sobre el peso corporal (PC), tejido adiposo (TA) y parámetros bioquímicos en ratones con OID.

Metodología. Ratones C57BL/6 fueron alimentados durante 10 semanas y divididos en los siguientes grupos: Control: dieta estándar (DE); Obeso (Ob): dieta rica en grasa (DRG); Ob+CRL1446: DRG + *Limosilactobacillus fermentum* CRL1446; Ob+CRL1449: DRG + *Lactiplantibacillus plantarum* CRL1449 y Ob+CRL1472: DRG + *Lactiplantibacillus plantarum* CRL1472. La dosis empleada de las BL fue 10⁸ UFC/día/ratón. Posterior al sacrificio de los ratones se procedió a la extracción del TA para análisis histológico e índice de adiposidad (IA) (TA/PC final x 100). Se evaluó ganancia de peso corporal (GPC) (PC final – PC inicial), glucemia y perfil lipídico (métodos enzimáticos) y leptina (ELISA).

Resultados. En comparación con el grupo Ob observamos: la GPC disminuyó un 19.48, 13.86 y 15.45% con la administración de las cepas CRL1446, 1449 y 1472, respectivamente. El IA disminuyó un 21.44% en el grupo Ob+CRL1446. La administración de CRL1446 y CRL1472 indujo una reducción del porcentaje de adipocitos de mayor área, el 64.42 y 60.64% presentaron un tamaño < 1000 μm^2 , respectivamente. La concentración de glucosa y triglicéridos disminuyó significativamente con la administración de las 3 cepas. Los niveles de colesterol y leptina en el grupo Ob+CRL1446 fueron similar a los del grupo control.

Conclusión. La administración de las BL mejora significativamente los marcadores metabólicos presentes en la obesidad, con un efecto cepa-dependiente. *Limosilactobacillus fermentum* CRL1446 resultó ser el más adecuado para ser utilizado como adyuvante en el tratamiento nutricional de esta patología.

MICROBIOLOGÍA/VETERINARIA

Impacto de la ingesta de microplásticos en el tracto gastrointestinal y en la microbiota colónica humana. Tamargo A¹, Molinero N¹, Reinoso J^{2,3}, Alcolea-Rodríguez V⁴, Portela R⁴, Bañares MA⁴, Fernández JF³, Moreno-Arribas MV¹. ¹Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación, CIAL (CSIC-UAM), Madrid. ²Instituto de Cerámica y Vidrio, CSIC, Madrid. ³Encapsulae S.L., Castellón de la Plana. ⁴Instituto de Catálisis y Petroleoquímica, CSIC, Madrid.

Introducción. Las últimas estimaciones indican que cada persona podría ingerir entre 0,1 y 5 gramos de microplásticos cada semana a través de los alimentos y bebidas que consumimos. La preocupación actual de las principales agencias de seguridad alimentaria y la comunidad científica sobre la presencia de microplásticos en la cadena alimentaria se ha visto reforzada

con las últimas evidencias sobre la presencia de microplásticos en heces humanas, planteando que las partículas que se ingieren con la dieta siguen la ruta oral. Sin embargo, las biotransformaciones de los microplásticos en el tracto gastrointestinal y su impacto en la microbiota humana se desconocen.

Metodología. Para evaluar los riesgos potenciales de los microplásticos ingeridos a través de la dieta a nivel digestivo, se simuló la digestión gastrointestinal de una dosis realista de tereftalato de polietileno (PET) combinando un modelo estático armonizado (INFOGEST) y el modelo dinámico gastrointestinal simgi[®], que reproduce condiciones fisiológicas del colon. Los cambios en la morfología y estructura de los microplásticos se monitorizaron mediante FESEM y μ -RAMAN, y el análisis de la microbiota colónica se realizó mediante secuenciación del gen ARNr 16S.

Resultados. Los microplásticos de PET sufrieron biotransformaciones a lo largo del tracto gastrointestinal, llegando al colon con una forma estructuralmente diferente a la original. La intervención con PET redujo la diversidad bacteriana de la microbiota colónica, especialmente en el colon distal. Tras la ingesta de microplásticos, se redujo el ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* y, a nivel de género, se produjeron reducciones de la abundancia relativa de *Bacteroides* y *Parabacteroides*, así como un aumento del filo *Proteobacteria*. Además, la caracterización de los eluidos colónicos sugiere la adhesión de la microbiota a la superficie de los microplásticos promoviendo la formación de biopelículas.

Conclusiones. Dada la exposición crónica a través de la dieta, los resultados obtenidos plantean que la ingesta de microplásticos podría alterar la homeostasis intestinal humana y, en consecuencia, la salud.

Low crude protein diet and protected butyrate improving gut health in a piglet model. Sadurní M¹, Barroeta AC¹, Sol C², Puyalto M², Castillejos L¹. ¹*Animal Nutrition and Welfare Service, Department of Animal and Food Science, Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra.* ²*Norel S.A. Madrid.*

Background and aims. The restricted use of antibiotics has led to research in alternative strategies to maintain and improve the gut health in weaned piglets. Nutritionally, the reduction of dietary crude protein (CP) levels is associated with the limited bacteria proliferation implicated in the post-weaning diarrhoea. Besides that, the use of short- and medium-chain fatty acids (MCFA) as feed-additive for pigs' diets could also modulate the gut microbiota and promote the intestinal development. Therefore, the aim of the present study was to evaluate these two nutritional strategies as potential antibiotic-alternatives.

Method. A total of 96 piglets of 21 days were distributed into 32 pens in a 2x2 design: two CP levels (18.8 vs. 22.2% CP) and with or without DIC additive (protected sodium butyrate by salts of MCFA from coconut distillates at 1 kg/T). Feed

intake, weight gains and faecal consistency were monitored during the 14 days of the experiment. At the end of the trial, one animal/pen was euthanized and digestive tissues and content were collected.

Results. Pigs fed the 22.2% CP diet had greater weight gains and gain: feed ratio ($P < 0.05$). However, the 18.8% CP diet was able to improve faecal consistency ($P < 0.001$) along the study. Regarding gut microbiota, *Lactobacillus* counts were increased in the ileum meanwhile it were decreased in the colon by the low protein diet. Conversely, the DIC supplementation was able to modulate colonic microbiota, increasing *Lactobacillus* and decreasing enterobacteria and coliforms ($P < 0.05$). Furthermore, intestinal fermentation products were modified by DIC supplementation in the colon. Besides that, focusing on histomorphometrical measurements, DIC supplementation increased the counts of goblet cells in the ileum.

Conclusions. Results shown the potential of low CP level and protected butyrate by MCFA as nutritional strategies to modulate the gut microbiota and promote a better gut health status of weaned piglets.

Heat-treated *Bifidobacterium longum* CECT-7347: A whole-cell postbiotic with antioxidant, anti-inflammatory, and gut-barrier protection properties. Martorell P, Álvarez B, Llopis S, Navarro V, Ortiz P, González N, Balaguer F, Rojas A, Chenoll E, Ramón D, Tortajada M. *ADM Biopolis. Paterna, Valencia*

Background. Non-viable preparations of probiotics, as whole-cell postbiotics, attract increasing interest because of their intrinsic technological stability, and their functional properties, such as immune system modulation, gut barrier maintenance, and protection against pathogens. However, reports on bifidobacteria-derived postbiotics remain scarce. This study aims to demonstrate the functional properties of a heat-treated (HT), non-viable, *Bifidobacterium longum* strain, CECT-7347, a strain previously selected for its anti-inflammatory phenotype and ability to improve biomarkers of intestinal integrity in clinical trials.

Methods. The study used the nematode *Caenorhabditis elegans* and HT-29 cell cultures as eukaryotic model systems. In *C. elegans*, lifespans assays, resistance to oxidative stress, infection assays, and gut barrier integrity were assessed. Expression of pro-inflammatory cytokines (IL-8) and expression and translocation of zonulin was measured in HT-29 cell cultures.

Results. Our results show that HT-CECT-7347 preserves the capacity to protect against oxidative stress damage, while it also reduces acute inflammatory response and gut-barrier disruption, and inhibits bacterial colonization, by activating pathways related to innate immune function.

Conclusion. This study investigated the properties of HT-CECT-7347, the heat-treated form of probiotic strain CECT-7347, and compared it with its live form. Most of the

functional properties of this strain are preserved in the heat-treated form, thus providing further information on postbiotics. These findings highlight the interest of the ingredient as a novel postbiotic and pave the way to broaden the range of HT-CECT-7347 applications in gut health.

Intestinal mesenchymal cells modulate gut microbiota composition in DSS-induced colitis in mice. Hidalgo-García L¹, Molina-Tijeras JA¹, Huertas-Peña F², Ruiz-Malagón AJ¹, Díez-Echave P¹, Vezza T¹, Rodríguez-Sojo MJ¹, Morón Rocío³, Becerra-Massare P⁴, Rodríguez-Nogales A¹, Gálvez J¹, Rodríguez-Cabezas ME¹, Anderson P⁵. ¹Department of Pharmacology, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada. ²Servicio de Cirugía, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ³Servicio Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada. ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada. ⁵Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Background/Aims. It is well known that the intestinal microbiota and the immune system interact extensively. Although most studies focus on the ability of the microbiota to modulate the host immune system, it is becoming evident that the immune system also has an important influence on microbiota composition. Intestinal mesenchymal cells (iMCs) possess both immunomodulatory and antimicrobial properties. Nevertheless, little is known about the impact of iMCs on the microbiome. Thus, we aimed to evaluate their effect on the microbiota composition in a dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis model in mice.

Methods. To this end, iMCs from human intestinal resections were isolated, characterized and administered one day after the induction of colitis. Disease activity index (DAI) was evaluated daily and the colonic luminal content of individual mice was collected at the end of the experiment. Subsequently, DNA was isolated and 16S V4-V5 regions were sequenced via multiplexing on an Illumina MiSeq instrument, followed by a metagenomic analysis to profile the bacterial populations.

Results. iMC administration increased species richness (Chao1 index) and diversity (Shannon index), ameliorating the gut dysbiosis observed in DSS-treated mice. Moreover, iMCs re-established the abundance of some key phyla affected by the DSS, such as *Proteobacteria* and *Actinobacteria*, to levels observed in control mice. Additionally, we found significant changes in the proportion of sequences of different bacterial classes and orders.

Conclusion. Although more research is necessary to address all the possible interactions between the gut microbiota and iMCs, our results suggest that iMCs could be key modulators of the microbiome, thus representing a novel therapeutic target in gut dysbiosis-mediated diseases.

Inclusion of n-3 fatty acids in sow's diets modifies milk and faecal microbiota of piglets. Llauradó-Calero E¹, Climent E², Chenoll E², Pérez de Rozas AM³, Badiola I³, Lizardo R¹, Torrallardona D¹, Esteve-García E¹, Tous N¹. ¹Animal Nutrition Program, IRTA, Constantí. ²Health & Wellness, ADM-Biopolis, Paterna. ³CRESA, IRTA, Bellaterra.

Background/Aims. Little is known about the impact of maternal dietary n-3 fatty acids (FA) on the transmission of sow to piglet's microbiota. The aim of this study is to evaluate the effect of replacing 1.5% (w/w) of animal fat by n-3 FA in sow's diets on the microbiota of milk and of faeces from lactating sows and piglets.

Methods. Twenty-two sows were divided in blocks of two as similar as possible and randomly assigned to either control or n-3 FA diet. The two piglets with lowest and two with highest birth weight per sow were selected. Milk and faecal samples from sows and selected piglets were collected at weaning. Bacterial microbiome was obtained by sequencing 16S rRNA gene (V3-V4 region) with Illumina MiSeq platform. An average of 50,000 sequences were obtained for each sample and compared to the NCBI database with the BLAST tool. Statistical analysis was conducted with DESeq2 for the differential presence study and with SAS software for correlation analysis.

Results. The n-3 FA modified milk and piglet's faecal microbiota at phylum, family, genera and species level increasing microbial diversity in piglet's faeces. However, faecal microbiota of lactating sows was not affected by dietary treatment. Piglet's birth weight had not effect, and it was removed from the model. Positive correlations were observed for the family *Spirochaetaceae* ($r= 0.678$; $P= 0.015$) and the genera *Treponema* ($r= 0.678$; $P= 0.015$) between sow samples of faeces and milk. Also, the genera *Synergistes* ($r= 0.441$; $P= 0.002$) and the specie *Synergistes jonesii* ($r= 0.440$; $P= 0.002$) were positively correlated between milk and faecal samples of piglets.

Conclusions. The inclusion of n-3 FA in sow diets modifies the microbiota in sow's milk and piglet's faeces but not in sow's faeces. The correlations between the microbiota in piglet's faeces and those of sow's faeces and milk suggest sow-piglet microbiota transmission.

Contribución conjunta de la microbiota intestinal y el genoma del hospedador a la inmunocompetencia en la especie porcina. Ramayo-Caldas Y¹, Zingaretti LM², Pérez-Pascual D³, Alexandre PA⁴, Reverter A⁴, Dalmau A⁵, Quintanilla R¹, Ballester M¹. ¹Animal Breeding and Genetics Program, IRTA, Torre Marimón. ²Centre for Research in Agricultural Genomics (CRAG). ³Unité de Génétique des Biofilms, Institut Pasteur. ⁴CSIRO Agriculture and Food. ⁵Animal Welfare Subprogram, IRTA.

Objetivos. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la contribución de la microbiota intestinal y el genoma del hos-

pedador sobre la inmunocompetencia en porcino, e identificar biomarcadores microbianos asociados a inmunidad.

Material y métodos. Se evaluaron 21 fenotipos de inmunidad (inmunoglobulinas, proteínas de fase aguda, poblaciones celulares inmunitarias o fagocitosis, entre otros), junto con la información genotípica (70,000 SNPs) y el perfil de la microbiota intestinal (gen 16S rRNA), en 389 cerdos sanos de 8 semanas de edad. Se implementaron metodologías basadas en estudios de asociación a nivel microbiano y modelos mixtos para integrar y estimar la contribución de ambas fuentes de información.

Resultados. La microbiabilidad (m^2 : proporción de varianza explicada por la composición microbiana) estimada sugiere un importante rol de la microbiota intestinal, explicando entre el 15% y el 28% de la varianza fenotípica de los parámetros de inmunidad. Las estimaciones de heredabilidad (h^2 : proporción de varianza explicada por el genoma) fueron en general similares a las de m^2 , excepto para el nivel de haptoglobina en suero, que

mostró mayor influencia microbiana ($m^2 = 0.28$ vs $h^2 = 0.14$) y las concentraciones de IgM e IgG en plasma, más determinadas por la genética del individuo ($h^2 = 0.32-0.36$ vs $m^2 = 0.16-0.18$). Se identificaron asociaciones positivas entre la abundancia de *Fibrobacter* y la capacidad fagocítica de los linfocitos ($r = 0.37$), y de *Megasphaera* y la concentración serológica de haptoglobina ($r = 0.26$). También se observaron asociaciones negativas de la abundancia de *Streptococcus* con el porcentaje de linfocitos ($r = -0.34$), y de *Desulfovibrio* con los porcentajes de leucocitos y monocitos ($r = -0.22$).

Conclusiones. En conclusión, nuestros resultados revelan un vínculo entre la composición de la microbiota intestinal y el sistema inmunitario en la especie porcina, y sugieren una naturaleza polimicrobiana de la inmunocompetencia. Así mismo, demuestran una contribución conjunta del genoma del individuo y del ecosistema microbiano intestinal en la modulación de la inmunocompetencia en porcino.

Posters

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):236-254

USOS CLÍNICOS

P1. Efecto sinérgico de la combinación del *Pediococcus acidilactici* CECT9879 con picolinato de cromo sobre el metabolismo glucídico y lipídico en *C. elegans*. Yavorov Dayliev D¹, Milagro FI², Ayo J², Oneca M³, Aranaz P⁴. ¹Genbioma Aplicaciones S.L, Esquiroz, Navarra. ²Centro de Investigación en Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona. ³Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción/Objetivos. En los últimos años, diferentes probióticos y compuestos bioactivos han surgido como una alternativa natural a los tratamientos clásicos de las enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico. El objetivo del presente estudio es analizar la potencial actividad sinérgica de la combinación del probiótico *Pediococcus acidilactici* (PA) CECT9879 con el picolinato de cromo (PC) sobre el metabolismo glucídico y lipídico en *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) y dilucidar su mecanismo de acción.

Metodología. En este trabajo se ha utilizado *C. elegans* como modelo experimental. Se estudiaron los efectos de ambos compuestos en medio *Nematode Growth Medium* (NGM) sin y con glucosa (10 mM). La cuantificación de la grasa acumulada se realizó mediante las tinciones Rojo Nilo y Oil Red O. La determinación de la expresión de genes se llevó a cabo mediante PCR cuantitativa.

Resultados. Cuantificado mediante Nile Red, en el medio NGM el PA redujo un 9% la grasa, mientras que la combinación redujo un 13%. En el medio NGM con glucosa, el PA redujo un 13%, mientras que la combinación redujo un 18%; no se

observó ningún efecto del PC en solitario. Ninguno de los tratamientos tuvo efecto sobre el desarrollo del gusano. En el medio NGM esta reducción de grasa se ve acompañada en un aumento de la vida media del nematodo en 3 días en comparación con el grupo no tratado y en 1 día más en comparación con el grupo PA en solitario. También se ha analizado la expresión de genes relacionados con el metabolismo de grasa y azúcares.

Conclusiones. La combinación de PA CECT9879 y PC mejora significativamente la respuesta del metabolismo lipídico y glucídico del *C. elegans*, respecto a la efectividad de cada uno por separado. Estos resultados sugieren que esta sinergia podría ser de interés contra la diabetes tipo 2, la hipercolesterolemia y la obesidad.

P2. The modulation of microbiota production metabolites is induced by the administration of probiotics. Parascinet OS¹, Crespo Yanguas M¹, Hang T¹, Lumpuy Castillo J¹, Hernández A², Llaveró C³, García Alonso ML¹, Ruiz Tovar J⁴, Lorenzo González Ó¹. ¹Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ²Universidad Europea de Madrid. ³Clínica Garcilaso, Madrid. ⁴Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.

Background. Non-communicable pathologies such as obesity, diabetes, and cardiovascular diseases currently lead to high worldwide mortality. However, an appropriated modulation of the intestinal microbiota and its released metabolites might improve prognosis of patients. In this sense, short chain fatty acids (SCFA) have demonstrated controversial actions for the cardiovascular system.

Methods. Stool samples from twenty class-I obese patients before and after probiotics (Prob) administration (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium brevis*, and *Lactobacillus planta-*

rum, for 10 weeks) were analyzed for detection of bacteria and metabolites (SCFA and succinate). During this time, all patients also followed a hypocaloric diet and a percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) for ghrelin inhibition, as anti-obesity treatment. Fecal bacteria and metabolites were detected by RT-qPCR and HPLC-MS, respectively.

Results. Both PENS+Diet and PENS+Diet+Prob improved cardiovascular risk factors (BMI, blood pressure, glycemia, and the lipid profile). However, PENS+Diet+Prob further improved BMI, glycemia and HDL levels, and increased *Prevotella*, *A. muciniphila* and *Bifidobacterium* while reducing the *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) ratio. PENS+Diet+Prob tended to reduce fecal propionate, acetate, butyrate, and succinate levels, and butyrate correlated positively with *Bifidobacterium* and glycemia, and negatively with HDL.

Conclusions. Multi-strain probiotics may induce reduction of adiposity and cardiovascular risk factors in association with microbiota changes and related metabolites. In particular, administration of these probiotics may increase *Bifidobacterium* which could be at least responsible for glycemia reduction and HDL enhancing via SCFA regulation.

P3. *Ligilactobacillus salivarius* PS7 strain for recurrent acute otitis media in children. Hernández Calvín FJ¹, Mera Menéndez F², Pumarola Segura F³, Arroba Basanta ML⁴, Fresno Calle C⁵, Cantera Blasco E⁶, Mascuñán Díaz JI⁶, Royo Pérez D⁷, Ares Mateos G⁸, Sanantonio Valdearcos F⁹, Barahona Rondón L¹⁰, Domènech Juan I¹¹, Duelo Marcos M¹², Márquez Rivera M¹³, Martínez Bravo M¹⁴, Payno de Orive AM¹⁵, Tagarro García A¹⁶, Manzano S¹⁷, Badiola C¹⁸. ¹Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Madrid. ²Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Quirónsalud San José, Madrid. ³Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona. ⁴Servicio de Pediatría, Centro de Salud Pozuelo, Madrid. ⁵Servicio de Pediatría, Centro de Salud Cerro del Aire, Madrid. ⁶Servicio de Pediatría, Centro de Salud Campo de la Paloma, Madrid. ⁷Servicio de Pediatría, Centro de Salud La Cañada, Valencia. ⁸Servicio de Pediatría, Centro de Salud Valdespartena-Montecanal, Zaragoza. ⁹Servicio de Pediatría, Hospital Rey Juan Carlos, Madrid. ¹⁰Servicio de Pediatría, Centro de Salud Villamarchante, Valencia. ¹¹Servicio de Pediatría, Centro de Salud Valleaguado, Madrid. ¹²Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Dexeus, Barcelona. ¹³Servicio de Pediatría, Centro de Salud Segovia, Madrid. ¹⁴Servicio de Pediatría, Centro de Salud Aravaca, Madrid. ¹⁵Servicio de Pediatría, Hospital Príncipe de Asturias, Madrid. ¹⁶Servicio de Pediatría, Centro de Salud Villalba, Madrid. ¹⁷Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Sofía, Madrid. ¹⁸Probisearch S.L, Madrid.

Introduction. Acute otitis media (AOM) is an inflammatory condition of the middle ear mucosa, most frequently caused

by bacteria and most prevalent in children below 2 yrs. The purpose of this study was to determine the effect of a probiotic strain (*Lactobacillus salivarius* PS7) on recurrent acute otitis media (rAOM).

Methods. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study performed in children 1-4 yrs of age suffering from rAOM and an episode of AOM at study entry. Study subjects (n= 222) were allocated to one of three treatment arms: (A) probiotic for 6 months (n= 49); (B) probiotic for 3 months and placebo 3 months (n= 86); (C) placebo for 6 months (n= 87). Primary outcome was the incidence of AOM episodes over the 6-month treatment period. External ear canal samples were microbiologically analysed.

Results. No significant differences were found in the incidence of AOM episodes over the 6-month treatment period (incidence rate A/C= 1.04 [95%CI 0.77-1.41]; incidence rate B/C= 1.02 [95%CI 0.79-1.33]). More AOM-free days were seen in the probiotic groups vs placebo (43.00 vs 35.74; p= 0.086). Incidence of severe OMA episodes was lower in group A vs placebo (0.21 vs 0.52; p= 0.072). Otopathogens were detected at baseline in only 15 subjects, and their presence was reduced or removed from subsequent samples in all treatment groups. Among these subjects, incidence of AOM of group A was reduced in the second period of treatment in comparison with group C (p= 0.055). The number of subjects with related adverse events was very low and similar among groups.

Conclusions. No differences were found for the primary outcome in these patients. Incidence of AOM was below 0.6 at all months and a pandemic effect was also observed. Additionally, patients revealed nearly no presence of otopathogens in the samples, probably rendering them not subject to a probiotic effect. The probiotic was safe.

P4. Nutrición de precisión basada en un test de microbioma intestinal en la migraña crónica. Rojo Fernández F¹, De Cangas Morán R¹, Bahamonde Nava JR², Nicieza Forcelledo G³, Zamarreño Ortiz D⁴, Hernández Monzón A⁵, Torres Escandón K⁶. ¹Dpto. Investigación en Nutrición de Precisión. Centro Salud Nutricional. Gijón (Asturias). ²Facultad Padre Ossó. Universidad de Oviedo. Oviedo (Asturias). ³Dpto. de Cirugía General y del Aparato. Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)-Fundación Hospital del Jove. Gijón (Asturias). ⁴Dpto. Urgencias. Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias). ⁵Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana (Cuba). ⁶Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias).

Introducción. La migraña es una enfermedad neurovascular de naturaleza episódica, frecuencia, duración y severidad variable, altamente discapacitante. Su fisiopatología clásica involucra una neuroinflamación neurogénica del sistema trigémino vascular, hiperexcitabilidad neuronal, hipometabolismo y estrés oxi-

dativo. Los pacientes con trastornos gastrointestinales presentan mayor prevalencia de migraña que los controles y viceversa. La afectación del eje cerebro intestinal apunta un posible rol de la microbiota intestinal en su etiología. Se propone una dieta suplementada con prebióticos a partir del análisis del microbioma intestinal de una paciente con migraña.

Descripción del caso. Mujer de 53 años con obesidad, migraña crónica (zolmitriptán), HBP (candesartán), síndrome ansioso-depresivo (sertralina), SCH (levotiroxina) y estreñimiento crónico. Se administró un test de microbioma intestinal (MiSeq-Illumina®) (FeelGut®). Se halló una abundancia relativa disminuida de los géneros *Akkermansia* y *Roseburia* (función mucolítica), *Bifidobacterium* (función protectora), *Enterococcus* y *Escherichia* (inmunomodulación) y un predominio de bacterias patógenas oportunistas como *Prevotella copri* y *Bacteroides vulgatus* asociados a inflamación crónica (RA y MS) e IR, *Bacteroides dorei* y *Clostridium spiroforme*, bacteria enterotoxigénica asociada a diarrea.

Discusión. Se pautó una dieta hipocalórica alta en carbohidratos altamente fermentables (RS) y baja en nitrógeno orgánico para reducir la proliferación de *Bacteroides*, suplementada con 1.000 mg/día de extracto de granada, 500 mg/día de extracto resveratrol, 500 mg/día de levadura fermentable y butirato sódico por su efecto prebiótico sobre *Akkermansia muciniphila* y levadura de cerveza por su riqueza en β -mananos, utilizados por el género *Roseburia*.

Conclusiones: El cuadro pluripatológico y su tratamiento farmacológico no permite discriminar los cambios operados por la migraña en la microbiota y viceversa. Además es una entidad con una elevada tasa de respuesta al efecto placebo. Aunque se trata de un caso aislado y no se dispone de un estudio de la microbiota después de la intervención nutricional, parece justificado una evaluación de la microbiota en pacientes migrañosos si no responden al tratamiento con triptanes.

P5. Modificación dirigida de la microbiota intestinal mediante separación inmunomagnética. Aplicación en la enfermedad inflamatoria intestinal. Marcos Fernández R¹, Riestra S², Alonso-Arias R³, Ruiz L¹, Sánchez B¹, Margolles A¹. ¹Departamento de Microbiología y Bioquímica, Instituto de Productos Lácteos de Asturias, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC). Villaviciosa, Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Asturias. ²Departamento de Gastroenterología, Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo, Asturias. ³Departamento de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo, Asturias.

Introducción/Objetivos. *Faecalibacterium prausnitzii* es un miembro de la familia *Ruminococcaceae* extremadamente sensible al oxígeno. Es una bacteria abundante en el colon de

individuos sanos, pero sus niveles disminuyen drásticamente en la enfermedad de Crohn. Además de la producción de butirato (que reduce la inflamación de la mucosa intestinal y es la principal fuente de energía para los colonocitos), se le han atribuido otras propiedades anti-inflamatorias adicionales asociadas a la producción de proteínas secretadas. El objetivo de este estudio fue estudiar el efecto sobre células del sistema inmunitario de microbiotas de donantes sanos y enfermos de Crohn, con diferentes abundancias relativas de *F. prausnitzii*.

Metodología. Se reclutaron 10 microbiotas intestinales de donantes sanos y 10 de enfermos de Crohn. Las microbiotas de donantes sanos se modificaron siguiendo la metodología de anticuerpos y perlas magnéticas descrita por Marcos y colaboradores (Sci Rep 2021, 11:1270), para depleccionarlas o enriquecerlas en *F. prausnitzii*. Se seleccionaron las microbiotas de donantes sanos con elevada representación de *F. prausnitzii* y aquellas microbiotas de pacientes con enfermedad de Crohn donde no se detectó *F. prausnitzii* y se determinó su actividad inmunomoduladora utilizando modelos celulares.

Resultados. Los resultados aportan nuevos datos sobre el papel que juega *F. prausnitzii* en la enfermedad de Crohn. La microbiota de enfermos de Crohn suplementada con *F. prausnitzii* de donantes sanos disminuye la producción de citocinas proinflamatorias, con respecto a la microbiota original.

Conclusiones. Nuestro estudio contribuye a comprender las funciones de algunas subpoblaciones de la microbiota intestinal que parecen jugar un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad de Crohn, mediante la caracterización de sus interacciones con las células del sistema inmunitario.

P6. Posbióticos. Mecanismo de acción, usos clínicos y futuras aplicaciones en unidades de críticos. Pérez Bazaga LJ¹, Blanco Blanco FJ². ¹Servicio Extremeño de Salud. ²Fundación CB. Badajoz.

Introducción/objetivos. Los microorganismos modulan la función fisiológica del hospedador por numerosas vías a través de las moléculas que generan como fruto de su metabolismo y que forman parte de sus componentes celulares. Un término emergente basado en el uso de estos mecanismos como opción terapéutica son los «posbióticos». Recientemente la ISAPP ha revisado este término y los ha definido como «preparado de microorganismos y/o de sus componentes que confiere un beneficio al hospedador». La creciente evidencia sobre el uso de posbióticos como promotores de salud, motivan los objetivos de este trabajo para aunar la evidencia científica existente sobre el efecto que ejercen las moléculas que conforman los posbióticos sobre el hospedador, sus implicaciones clínicas y plantear futuras alternativas terapéuticas.

Metodología. Búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Google Scholar, Medline haciendo uso de las palabras clave: «postbiotics» «probiotics» «inflammation».

Resultados. El uso de posbióticos confiere beneficios para el hospedador a nivel local y sistémico como la mejora de la función de la barrera intestinal, el aumento de las poblaciones bacterianas que conforman la microbiota, la modulación del sistema inmunitario, actividad antimicrobiana y la señalización a través del sistema nervioso central. El uso de posbióticos como tratamiento ha demostrado su eficacia en trastornos inmunitarios e infecciosos, entre los que se encuentran el síndrome del intestino irritable, la colitis ulcerosa o la prevención de las exacerbaciones en pacientes EPOC.

Conclusiones. La evidencia científica que indica el uso de los posbióticos como agentes terapéuticos seguros y eficaces en determinadas situaciones clínicas, nos lleva a plantear la posibilidad de implementar su uso como terapia adyuvante en aquellos pacientes que tienen una respuesta inflamatoria desmedida con alta demanda metabólica, como los politraumatizados o los pacientes en shock de cualquier etiología, que fundamentalmente se encuentran en unidades de enfermos críticos.

P7. Manejo del dolor abdominal funcional con datos de sobrecrecimiento bacteriano mediante un régimen apoyado en probióticos en pediatría. Blasco Alonso J, Ortiz Pérez P, Martín Masot R, Torcuato Rubio E, Pueyo Agudo E, Lendínez Jurado A, Polo Hernández FL, Navas López VM. *Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga.*

Introducción. Estudios recientes describen interrelación de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) y los trastornos gastrointestinales funcionales. Este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de un protocolo de descontaminación apoyado en probióticos en el tratamiento del SIBO.

Material y métodos. Estudio observacional descriptivo prospectivo de intervención, desde enero 2017 hasta marzo de 2021, en niños en seguimiento por dolor abdominal funcional y diagnosticados de SIBO mediante test de hidrógeno espirado (THE) positivo (elevación basal > 20 ppm o ascenso > 10 ppm tras sobrecarga de glucosa 1 g/kg). Las características del dolor abdominal durante las 2 semanas anteriores fueron catalogadas mediante el "Índice de dolor abdominal" (API) revisado y la subescala gastrointestinal del Inventario de síntomas somáticos infantiles de 24 ítems (CSSI-24). Tras diagnosticar el SIBO, se trata durante 10 días con rifaximina, seguido de 3 tandas de 10 días de probióticos 3 meses consecutivos (*Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) 6×10^9 UFC el primer y tercer mes y *Saccharomyces boulardii* (CNCM I-745) $2,5 \times 10^9$ el segundo mes). Tras cuatro meses, se realizó nuevos THE, API y CSSI-24.

Resultados. 6133 pacientes nuevos evaluados, 221 con SIBO (3,6%), 41 casos incluidos. Varones 63,4%, edad media $10,37 \pm 2,82$ años. Tras tratamiento, el THE se negativizó en

85,3% y en todos los casos el dolor abdominal disminuyó (28/41) o desapareció por completo (13/41) medido mediante descenso del API ($1,87 \pm 0,88$ basal *versus* $0,72 \pm 0,87$ tras tratamiento, $p < 0,003$). Otros problemas gastrointestinales, principalmente flatulencia, eructos y diarrea, mejoraron significativamente (CSSI-24 pasa de $16,3 \pm 3,1$ a $8,7 \pm 2,9$, $p < 0,05$). Como único evento adverso se describió dos pacientes con aumento de flatulencia y náuseas durante la tanda de *Saccharomyces*, siendo autolimitado y sin requerir intervención.

Discusión. Los resultados del THE y los sistemas de puntuación clínicos demostraron que el régimen referido con rifaximina y probióticos es una alternativa terapéutica segura y efectiva.

P8. Tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal desde la oficina de farmacia. Roa del Castillo J¹, Blanco Blanco FJ², Jiménez Roa JJ¹. ¹Farmacia La Vid, Jerez de la Frontera. ²Fundación CB, Badajoz.

Introducción/Objetivos. Una paciente de 36 años acude a la oficina de farmacia con un cuadro diarreico crónico de hasta 15 deposiciones diarias, lo que le impide llevar a cabo su vida con normalidad. Se le cita para el servicio de seguimiento dietético y se le pide su historial clínico para conocer sus patologías previas.

Metodología. En el proceso de anamnesis se descubre una dieta desequilibrada en cuanto a nutrientes y horarios de las comidas, motivado por la falta de confianza que le producen a la paciente los procesos diarreicos recurrentes tras cualquier ingesta. En los informes médicos que presenta la paciente se describen enfermedad inflamatoria intestinal (EII), diagnosticada como colitis ulcerosa (CU); fisuras, heces con sangrado, reflujo, fibromialgia, amenorrea y dislipidemia. La paciente empieza un tratamiento biológico con Infliximab para reducir los síntomas inflamatorios. Se le propone a la paciente una terapia para la recuperación de la función normal intestinal, basada en una dieta equilibrada y una terapia con nucleótidos, inulina, xerogel polimetilxilostano, simbióticos y posbióticos.

Resultados. Tras 4 meses de seguimiento la mejora de la función intestinal es considerable, se han normalizado el número de deposiciones al día así como los síntomas asociados como dolor abdominal. La paciente ha perdido 9 kg y los marcadores inflamatorios se han visto reducidos.

Conclusiones. El correcto funcionamiento del sistema gastrointestinal se encuentra en un fino equilibrio y de él depende la absorción de nutrientes y la protección frente a agentes tóxicos o proinflamatorios. Una dieta descontrolada y la instauración de patologías inflamatorias a nivel intestinal traen como consecuencia repercusiones locales y sistémicas sobre el paciente. Además, las moléculas derivadas de probióticos, ejercen un efecto inmunomodulador sobre la paciente lo que mejora sus alteraciones inmunológicas. Se demuestra como un tratamiento destinado a la recuperación de la correcta función intestinal tiene un efecto muy beneficioso sobre la salud del paciente.

P9. Síndrome de intestino irritable y respuesta al manejo con probióticos en Pediatría. Blasco Alonso J, Lendínez Jurado A, Torcuato Rubio E, Martín Masot R, Ortiz Pérez P, Pueyo Agudo E, Polo Hernández FL, Navas López VM. *Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga.*

Introducción. La microbiota intestinal de pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) es diferente a la de los sanos, con mayor producción de gas por fermentación bacteriana. La hipótesis es que un protocolo de descontaminación apoyado en probióticos puede aliviar los síntomas (distensión abdominal, dolor abdominal y heces blandas) del SII con diarrea predominante.

Material y métodos. Estudio observacional descriptivo de cohortes prospectivo, desde enero 2017 hasta marzo de 2021, en niños < 14 años en seguimiento por SII con predominio de diarrea (Roma IV). El índice de gravedad del SII (IBSSI) es la herramienta usada para objetivar los síntomas, constando de 5 ítems cada uno con escala de 100 puntos (severidad y duración del dolor abdominal, severidad de distensión abdominal, insatisfacción con hábitos intestinales e interferencia con la vida). La puntuación total máxima es de 500 puntos. Los pacientes se dividieron en dos grupos: controles con recomendaciones dietéticas generales y casos con esas recomendaciones y descontaminación apoyada en probióticos (10 días con rifaximina, seguido de 3 tandas de 10 días de probióticos 3 meses consecutivos [*Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) 6×10^9 UFC el primer y tercer mes y *Saccharomyces boulardii* (CNCM I-745) $2,5 \times 10^9$ el segundo mes]). Tras cuatro meses, se realizó nueva evaluación.

Resultados. 6.133 pacientes nuevos evaluados, 221 con SII (4,2%), 21 casos incluidos y 23 como controles. Edad media $12,16 \pm 2,93$ años, sin diferencia significativa en puntuación general ($243,1 \pm 82,52$ vs $268,3 \pm 99,56$) o cada puntaje individual entre ambos grupos. Tras tratamiento, mejoró de manera estadísticamente significativa en casos tanto el puntaje general del IBSSI ($-127,3 \pm 97,6$ vs $-71,9 \pm 36,4$, $p = 0,03$) como los individuales.

Discusión. A pesar del número limitado de pacientes en este estudio, se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles en la tasa de respuesta para la evaluación global del alivio de los síntomas generales del SII.

P10. Efecto sinérgico de posbióticos sobre la terapia antibiótica en una neumonía experimental en modelo ratón. Bravo Santillana M¹, García Jiménez WL¹, Risco Pérez D², Blanco Blanco FJ³, Gonçalves Blanco P¹, Arenas Manzano V¹, Montero Collado MJ¹, Martínez Gómez C¹, Cerrato Horrillo R¹, Fernández Llarío P¹. ¹INGULADOS S.L. ²NEOBEITAR S.L. ³Fundación CB. Badajoz.

Introducción/Objetivos. Los compuestos bioactivos producidos por probióticos pueden ser generados bajo determina-

das condiciones para la elaboración de «posbióticos». Algunos de estos, como las bacteriocinas, han demostrado tener gran potencial antimicrobiano, pero su utilidad terapéutica es limitada debido a su baja biodisponibilidad. Por ello, es necesario el diseño de nuevas herramientas terapéuticas, como su combinación con los antibióticos. El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto de la administración oral de un posbiótico en combinación con la terapia antibiótica para el control de una neumonía experimental en modelo ratón.

Método. Se seleccionaron bacterias ácido-lácticas (BAL) con actividad antimicrobiana frente a varios patógenos. Los sobrenadantes de las BAL se ensayaron de forma sinérgica con diferentes antibióticos mediante la técnica ETest®. Se realizó una infección experimental en modelo ratón con *Pasteurella multocida* (0,2 ml vía intraperitoneal, 10^7 ufc/ml), adecuada para la realización de modelos de neumonía en esta especie, y cuya inhibición *in vitro* fue óptima para la combinación del antibiótico doxiciclina con los compuestos bioactivos de *L. salivarius*. Se realizaron los siguientes grupos:

- Control: sin tratamiento
- Antibiótico: doxiciclina (10mg/kg/día, 5 días) en biberón
- Posbiótico: 1:1 en agua de bebida, 7 días
- Antibiótico+posbiótico: doxiciclina (10mg/kg/día, 5 días) y posbiótico (1:1, 7 días)

Resultados. Se registró un 100% de mortalidad en los grupos control, antibiótico y posbiótico con la aparición de síntomas graves como depresión, signos respiratorios y coma previo a la muerte. Por el contrario, en el grupo que recibió la terapia combinada, se encontró una supervivencia del 33,33%, con síntomas de menor gravedad y recuperación en pocos días (curvas de supervivencia Kaplan-Meier, Logrank test p valor= 0,0255).

Conclusiones. Este modelo experimental comprueba la eficacia del posbiótico diseñado y además permite validar el método de selección de bacterias beneficiosas y la detección y optimización de sinergias con antibióticos *in vitro*.

P11. Eje microbiota-hígado-cerebro posible diana de actuación para la mejora cognitiva asociada al daño hepático. Arboleya S¹, Higarza SG², Arias JL³, Gueimonde M², Arias N³. ¹Departamento de Microbiología y Bioquímica, Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), Asturias. ²Laboratorio de Neurociencias, Departamento de Psicología, Universidad de Oviedo, Asturias. ³INEUROPA, Instituto de Neurociencias del Principado de Asturias, Asturias.

Introducción/Objetivos. El daño hepático (DH) es uno de los principales problemas de salud en las sociedades occidentales. Este DH varía en un continuo y se desconoce el impacto que produce sobre la microbiota intestinal (MI), la cual está estrechamente ligada a la función hepática y del sistema nervioso. De hecho, en pacientes con DH se ha observado un deterioro cognitivo, pero los mecanismos subyacentes a dicho

daño cerebral aún son desconocidos. El objetivo de este trabajo fue estudiar el papel del eje microbiota-hígado-cerebro en diferentes estadios del DH.

Metodología. Se trabajó con cuatro grupos de DH en ratas Sprague-Dawley macho: un grupo de hígado graso con dieta alta en grasa y colesterol (HFHC), un grupo de DH agudo mediante la administración de tioacetamida (TAA), un grupo con DH crónico (HFHC+TAA) y un grupo control con dieta normal (NC). En todos los grupos experimentales se analizó la histología hepática, el estado cognitivo con pruebas *in vivo*, la actividad metabólica cerebral mediante la medida del citocromo-c-oxidasa y la MI mediante secuenciación del gen ribosómico 16S y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) por GC.

Resultados. Todos los animales fueron normopeso durante el estudio y sin afectación motora. Se observaron cambios hepáticos con esteatosis y fibrosis en los grupos de DH. A nivel cognitivo, estos grupos mostraron un retraso en la adquisición de la memoria de reconocimiento y de trabajo, que se reflejó en cambios en diferentes áreas de la corteza cerebral. Cambios en diversidad, composición y en los AGCC, fueron observados en la MI de los grupos con DH.

Conclusiones. Este trabajo ponen de manifiesto la interrelación del eje hígado-intestino-cerebro. Estos resultados establecen claras dianas de actuación para el desarrollo de estrategias de intervención destinadas a la mejora de los problemas cognitivos asociados al DH a través de la modulación de la MI.

P12. Papel de las sondas nasogástricas para alimentación enteral en la colonización temprana de niños prematuros. Jara Pérez J¹, Moreno Sanz B², Casto Navarro I¹, Alba Rubio C¹, Escribano Palomino E², Fernández Álvarez L¹, Rodríguez Gómez JM¹, Sáenz de Pipaón M², Orgaz Martín B¹. ¹Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid. ²Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción y objetivos. Los niños prematuros son generalmente alimentados por vía enteral a través de sondas nasogástricas (SNGs) las cuales podrían servir como vía de entrada de microorganismos. Hasta ahora, los trabajos publicados que relacionan la colonización de las SNGs con la del prematuro se basan en el análisis de muestras de SNGs y heces tomadas sin tener en cuenta un patrón temporal. El objetivo de este trabajo fue estudiar en paralelo la colonización de SNGs y heces de los prematuros durante sus dos primeras semanas de vida.

Metodología. Se recogieron muestras de SNGs y heces de 30 prematuros hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Universitario de la Paz (Madrid). Estas se sembraron en 7 medios de cultivo diferentes para el aislamiento y recuento de microorganismos. Los aislados se identificaron mediante la secuenciación parcial del gen 16S rDNA. Finalmente, se realizó un estudio de los perfiles RAPD-PCR de los aislados de la misma especie.

Resultados. Se obtuvieron un total de 561 aislados. Las muestras de sondas y heces, correspondientes a las primeras 48 horas de vida mostraron una escasa colonización. Se observó un aumento significativo en la abundancia, diversidad y frecuencia de detección de microorganismos tras 14 días de hospitalización. Además, se observó un paralelismo entre los microorganismos aislados en muestras tomadas simultáneamente de sondas y heces. Estos resultados unidos a los perfiles de RAPD-PCR, sugieren una transferencia bidireccional de bacterias desde el tracto gastrointestinal de los neonatos hacia las sondas y viceversa.

Conclusiones. Conocer la colonización de las SNGs en un momento preciso, podría servir para predecir en parte la composición de la población microbiana gastrointestinal de los prematuros en dicho instante. Esto podría guiar el desarrollo de estrategias para minimizar la diseminación de cepas resistentes a antibióticos y la aparición de brotes en UCIN.

P13. Dietary intake, body mass index, and gut *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium* and bacterial diversity in children with autism spectrum disorder and typical development. Mendive Dubourdieu MP, Guerendiain Margni ME. *Escuela de Nutrición, Universidad de la República. Montevideo (Uruguay).*

Background/Aims. Some studies have shown the influence of gut microbiota on the nutritional status and the gut-brain axis, but the dietary intake effect is not yet well known. Thus, we studied the relationship between food intake, body mass index (BMI) and bacterial composition of the gut microbiota, in children with and without autism spectrum disorder (ASD).

Methods. A descriptive, cross-sectional study was carried out in 65 children [3-12 years; ASD= 35, typical development (TD)= 30]. A food frequency questionnaire was applied. The ASD group was categorized as gluten and casein free dieters (ASD-d) and non-dieters (ASD-nd). BMI (kg/m²), and Z-score for BMI were determined with Anthro and Anthro plus, and categorized into normal weight and excess weight (overweight and obesity). Fecal microbiota composition was analyzed by 16S ribosomal DNA sequencing. Data were analyzed using the SPSS statistical program.

Results. Children with ASD had a lower dairy intake (g/d) than TD ones (p< 0.001). The ASD-d group had a higher vegetable intake than ASD-nd ones (p= 0.013). No significant differences were found in food sources of protein intake between ASD and TD groups. Those with TD had a higher relative abundance of *Bifidobacterium* than ASD ones (p= 0.046). We found a significant relationship between food source of protein intake and bacterial diversity (p= 0.045), and with *Lactobacillus* (p= 0.002) adjusted for potential confounders (ASD-d/ASD-nd, BMI, and ASD/TD). The significant association between *Bifidobacterium* and dairy intake (p= 0.036), and with vegetables

intake ($p=0.024$) disappeared when the potential confounders were considered. No relationship was found between BMI and Z-score for BMI, and bacterial composition. Children with normal weight in ASD had a lower dairy intake than children with normal weight in the TD group ($p=0.014$).

Conclusion. These findings confirm that some food intake is related to gut microbiota, neurodevelopment, and nutritional status, so further long-term research is needed to explore these relationships and the effect on health.

P14. La microbiota intestinal como diana terapéutica en pacientes ingresados con infección por COVID-19. Navarro López V¹, Ayo González M², Pérez Soto MI³, Hernández Belmonte A³, Terol Esteve A⁴, Navarro Moratalla L⁵, Ruzafa Costas B⁵, Núñez Delegido E⁵, Sánchez Pellicer P⁵, Agüera Santos JG⁵. ¹Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche. ²Servicio UHD, Hospital Universitario de Torrevieja, Alicante. ³Servicio de Medicina Interna, Hospital del Vinalopó, Elche. ⁴Hospital Universitario de Torrevieja, Alicante. ⁵Grupo MiBioPath, UCAM Murcia.

Introducción/Objetivos. El coronavirus SARS-CoV2, agente causal de la enfermedad Covid-19, es un virus ARN de la familia coronavirusidae. Infecta al hospedador gracias a su gran afinidad por el receptor ECA-2, que, además de en los neumocitos, se encuentra altamente expresado en las células epiteliales intestinales. Este fenómeno, explica la sintomatología digestiva y la presencia de partículas virales en muestras de heces. Además, ha sido descrito el fenómeno de disbiosis intestinal en estos pacientes. El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de un preparado probiótico sobre la evolución natural de la infección, así como la eficacia en el control de síntomas digestivos (SD) y totales (ST) en pacientes hospitalizados

Metodología. Estudio de intervención caso y control, prospectivo y abierto con un grupo comparador no sometido a la intervención, a través de la administración oral de un preparado probiótico durante 30 días. Se monitorizaron datos clínicos de una muestra de 41 pacientes con diagnóstico positivo de infección por SARS-CoV2

Resultados. En el grupo con tratamiento probiótico se observó una disminución en el número de pacientes con SD y ST comparando con el grupo control, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en síntomas aislados como la dispepsia ($p=0,015$), náuseas/vómitos ($p=0,038$) y dolor osteomuscular ($p=0,028$). La media del número total de SD y ST también fue menor en el grupo sometido a intervención. Así pues, mejora el porcentaje de pacientes que resuelven síntomas digestivos (72,7% vs 46,7%) y el total de síntomas resueltos (88,55% vs 70,82%), encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el índice de mejora en ST ($p=0,027$).

Conclusiones. El preparado demostró una mejora clínicamente relevante en los síntomas descritos, planteándose como

terapia coadyuvante en el tratamiento de síntomas persistentes tras COVID-19 y en la morbilidad de estos pacientes. Como probable mecanismo de acción se plantea una modulación de la disbiosis intestinal tras la infección.

P15. Mejora del dolor crónico en ratones con sobrepeso tras la administración de un prebiótico. Arbolea S¹, Burokas A², Rinkunaite I³, Baltriukiene D³, Bukelskiene V³, Stanton C⁴, Gueimonde M¹, Maldonado R², Martin M². ¹Departamento de Microbiología y Bioquímica, Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), Asturias. ²Laboratori de Neurofarmacologia. Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona. ³Institute of Biochemistry, Life Sciences Center, Vilnius University, Lithuania. ⁴APC Microbiome Institute, University College Cork, Ireland; Teagasc Food Research Centre, Biosciences Department, Moorepark, Ireland.

Introducción/Objetivo. El sobrepeso y la obesidad son problemas graves de salud pública, con alto riesgo de mortalidad y comorbilidades asociadas. El dolor crónico es más frecuente y severo en estos individuos, por lo que existe una necesidad de buscar terapias que ayuden a mitigarlo. La microbiota intestinal (MI) juega un papel crítico en la salud, y a través del eje intestino-cerebro ejerce funciones a nivel del sistema nervioso, por lo que se ha propuesto como una diana de actuación en trastornos metabólicos y/o neurológicos. Los prebióticos son conocidos por su efecto modulador de la MI. En este trabajo, el objetivo fue evaluar el efecto de un prebiótico en el desarrollo del dolor crónico inducido por el sobrepeso en un modelo animal.

Metodología. Cuatro grupos de ratones macho C57Bl6/J ($n=10$ /grupo) recibieron dos tipos de dieta: 2 grupos dieta hipercalórica (HFD) y 2 grupos dieta control (CD). Un grupo de cada condición fue administrado con un prebiótico en el agua de bebida durante la duración del experimento (8 semanas). Se evaluó el desarrollo de alodinia mecánica e hiperalgesia térmica con diferentes pruebas *in vivo*, se realizaron análisis bioquímicos y se analizó la MI mediante secuenciación del gen ribosómico 16S.

Resultados. La HFD indujo sobrepeso y desarrollo de dolor crónico en los ratones. La administración del prebiótico atenuó el peso corporal, tuvo efectos positivos sobre hormonas metabólicas y redujo el desarrollo del dolor inducido por el sobrepeso. La composición de la MI se vio alterada por la HFD y modulada por el prebiótico. Algunos grupos microbianos se asociaron con una menor respuesta al dolor.

Conclusiones. Los resultados muestran el efecto positivo de los prebióticos en el desarrollo del dolor inducido por el sobrepeso, pudiendo actuar la MI como mediador. Este trabajo fortalece el papel de la MI como diana de actuación para mejorar trastornos metabólicos del eje intestino-cerebro.

P16. Fibra y fructo-oligosacáridos en papillas de cereales infantiles: ¿Equilibrio entre recomendaciones y capacidad prebiótica? Ruiz García de Dionisio FI, Marcos Sánchez A, Rupérez Antón P. *Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC)*.

Introducción. Este estudio se ha diseñado para analizar la presencia de fibra y fructo-oligosacáridos (FOS) en las principales papillas de cereales comercializadas en España y su adecuación a las actuales recomendaciones de consumo de fibra, entre 5 y 10 g/día, según la Asociación Española de Pediatría (AEP) y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), respectivamente, para la población infantil durante la alimentación complementaria (6 meses a 2 años).

Objetivos. Establecer una correspondencia entre la ingesta teórica y la real, y concretar unos rangos que enmarquen los beneficios prebióticos que aporta la fibra a la salud infantil.

Metodología. Se seleccionaron 65 productos del mercado denominados papillas de cereales, enriquecidas en fibra, tanto por su contenido en cereales de grano completo (fibra insoluble), como por su adición con fibra soluble como fructo-oligosacáridos (FOS), inulina o fibras alimentarias. Las papillas enriquecidas fueron agrupadas en categorías similares y analizadas comparando su contenido en fibra y FOS con las ingestas recomendadas.

Resultados. Al comparar diferentes alimentos infantiles enriquecidos en fibra del mercado, se observó una gran variabilidad en cuanto al contenido de fibra y a su denominación en la etiqueta nutricional.

Conclusiones. De este estudio se desprende la necesidad de delimitar con una mayor precisión las recomendaciones de ingesta de fibra, diferenciando los porcentajes de fibra soluble e insoluble, que van a influir sobre su función prebiótica y beneficios sobre la microbiota intestinal. Por ello, son necesarios más estudios que determinen tanto la cantidad de fibra como los porcentajes adecuados, que ofrezcan una eficacia prebiótica adaptada a los bebés durante la alimentación complementaria. De esta forma se puede ayudar a los fabricantes de productos infantiles a conseguir alimentos seguros, sanos, equilibrados y con una mejor calidad nutricional.

P17. Inclusión de diferentes cepas simbióticas y/o de osteopontina en fórmulas lácteas utilizando un modelo de lechón lactante. Ferreres L¹, Martín-Orúe SM¹, Sadurní M¹, Jiménez J², Moreno-Muñoz JA², Castillejos L¹. ¹*Servicio de Nutrición y Bienestar Animal, Departamento de Ciencia Animal y de los Alimentos, Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra (Barcelona)*. ²*Laboratorios Ordesa S.L. Barcelona*.

La leche materna es el alimento ideal para los lactantes, una mezcla que aporta una combinación equilibrada de nutrientes y componentes bioactivos. Con el objetivo de imitar mejor la leche materna, este estudio evalúa los efectos de incluir un simbiótico de múltiples cepas y/o osteopontina (un biopéptido activo con múltiples funcionalidades) sobre la salud intestinal de los cerdos lactantes.

En cuatro períodos experimentales, un total de 96 lechones destetados (5 días \pm 0,14; 24 lechones/período), asignados en corrales (3 cerdos/corral), fueron asignados a 4 tratamientos dietéticos en un diseño 2x2. Los tratamientos consistieron en: fórmula láctea estándar (CTR); CTR + probióticos ($6,4 \times 10^5$ ufc/L *Bifidobacterium longum subsp. infantis* CECT 7210 y $1,1 \times 10^5$ ufc/L *Lactobacillus rhamnosus* NH001) + prebióticos (galactooligosacáridos 4,36 g/L y oligosacárido de leche humana 0,54 g/L) (SYN); CTR + osteopontina (0,43 g/L) (OPN); CTR + (SYN+OPN). Cada período experimental duró 15 días y los lechones se alimentaron *ad libitum*. Se registraron diariamente la ingesta de alimento, el peso corporal y los signos clínicos. Al final del ensayo, se sacrificaron 2 animales/corral y se recolectaron muestras de sangre, contenido digestivo y tejidos intestinales para determinar el TNF- α sérico, los AGCC colónicos y la histomorfología.

Se observaron aumentos significativos en los AGCC totales, particularmente con el tratamiento SYN+OPN (69, 84, 89 y 105 mM/kg; P=0.04). Se observó una tendencia a la disminución de TNF- α en tratamientos que incluían OPN (156, 154, 126 y 123 pg/ml; P= 0,08) y el número de linfocitos intraepiteliales también disminuyó en colon (2,7, 2, 1,5 y 1,3; P= 0,04) alcanzando significación estadística para SYN+OPN.

En resumen, estos resultados sugieren un mejor proceso de colonización del colon y una mejor modulación de la respuesta inmune cuando la osteopontina y el simbiótico de múltiples cepas se incluyen en la fórmula láctea.

P18. Efecto *in vitro* de la 2'fucosil-lactosa sobre la microbiota de niños alimentados con leche materna o con fórmula infantil. Nogacka AM¹, Arbolea S¹, Nikpoor N², Auger J², Salazar N¹, Cuesta I¹, Mantecón L³, Solís G³, Gueimonde M¹, Tompkins TA², G. de los Reyes-Gavilán C¹. ¹*Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos, IPLA-CSIC, Villaviciosa*. ²*Rosell Institute for Microbiome and Probiotics, Montreal, Canada*. ³*Servicio de Pediatría, HUCA-SESPA, Oviedo*.

Introducción. El establecimiento de la microbiota neonatal está modulado por varios tipos de factores entre los que destaca especialmente el tipo de alimentación. Según la recomendación de la OMS, la leche materna es la mejor opción en la nutrición infantil; sin embargo, la continuidad de la lactancia materna se puede dificultar por determinadas circunstancias. Actualmente, existen varios tipos de fórmulas comerciales que incluyen en su composición oligosacáridos sintéticos similares a los de la leche

materna (HMO). La 2'fucosil-lactosa (2'FL) es uno de los HMO más abundantes, sin embargo su impacto sobre el establecimiento de la microbiota intestinal no está aún muy estudiado.

Metodología. Realizamos cultivos fecales en presencia de 2'FL, con heces de niños de dos meses de edad alimentados exclusivamente con leche materna (LM, n= 3) o con fórmula infantil (FA, n= 3). Se analizó la composición microbiana mediante secuenciación del gen del ARNr 16S al inicio (muestra basal) y a las 24 h de incubación. Además, se determinó el consumo de 2'FL y los niveles de diferentes metabolitos en el medio de cultivo mediante cromatografía.

Resultados. Los perfiles microbianos a tiempo basal fueron diferentes dependiendo del modo de alimentación y la capacidad intrínseca de la microbiota fecal de degradar 2'FL. La tasa de degradación de 2'FL permitió agrupar las muestras fecales en "degradadores lentos" y "rápidos". Tanto el tipo de alimentación (materna o fórmula) como la velocidad de degradación de 2'FL se asociaron a unos patrones de composición y metabolismo microbiano diferenciales.

Conclusiones. El efecto de 2'FL sobre la microbiota intestinal es dependiente de la capacidad intrínseca de la microbiota neonatal de utilizar 2'FL, lo que debe ser tenido en cuenta en el desarrollo de leches de fórmula conteniendo probióticos y prebióticos para lactantes.

P19. Breast milk microbiota is related to cytokine profile and infant growth. Cotés-Macías E¹, Selma-Royo M¹, Río-Aige K², Rodríguez-Lagunas MJ², Martínez-Costa C³, Pérez-Cano FJ², Collado MC¹. ¹Departamento de Biotecnología, Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC), Valencia. ²Sección de Fisiología, Departamento de Bioquímica y Fisiología, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona (UB), Barcelona. Instituto de Investigación en Nutrición y Seguridad Alimentaria (INSA-UB), UB, Santa Coloma de Gramenet. ³Departamento de Pediatría, INCLIVA Instituto de Investigación, Escuela de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Valencia, INCLIVA, Valencia.

Background. Breast milk is critical for a correct development of newborns. The breast milk is a source of vitamins and nutrients, but also of bacteria and cytokines, among others, that are thought to play a role in immune system although little is known about their impact on growth and development in early life.

Objetive. Evaluate the impact of milk microbial and cytokine profile on the risk of overweight at 12 months of life.

Methods. Breast milk samples from 100 mother healthy women were collected during the first month post-partum. Breast milk microbiota was analyzed by 16S rRNA gene sequencing and the concentrations of cytokines were measured by Procartplex Multiplex Immunoassays. Infant weight and

length were recorded from birth to 12 months and weight-for-length for age Z-score (WLZ) were calculated following WHO curves.

Results. Several associations between breast milk cytokines and microbiota were found. Breast milk microbiota was dominated by *Staphylococcus* and *Streptococcus* genus. *Streptococcus* abundance was positive related to IL-10 concentration in breast milk while that of *Bifidobacterium* genus was negatively associated with interleukin IL-6 levels in milk. Certain cytokines and microbiota groups in breast milk, for example IL-10 and *Streptococcus*, were negative predictors of WLZ at 12 months.

Conclusions. Breast milk microbiota is related to cytokine profile. Associated breast milk cytokine levels and breast milk microbiota composition do not play a considerable role in the growth observed across early infancy. Further research should address the specific impact of breast milk microbiota and cytokines on infant development.

P20. Beneficial effect of *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 in IBS induced by DCA in rats. Rodríguez Sojo MJ^{1,2}, Díez Echave P^{1,2}, Ruiz Malagón AJ^{1,2}, Hidalgo García L^{1,2}, Molina Tijeras JA^{1,2}, Rodríguez Cabezas ME^{1,2}, Rodríguez Nogales A^{1,2}, Mediavilla C³, Gálvez J^{1,2,4}. ¹Department of Pharmacology, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada. ²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada. ³Department of Psychobiology, and Mind, Brain, and Behavior Research Center (CIMCYC), University of Granada, Granada. ⁴Centre for Biomedical Research in Liver and Digestive Diseases Network (CIBER-EHD), University of Granada, Granada.

Introduction. Probiotics are used as alternative therapy in intestinal inflammatory disorders. Thus, *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 (LC40) administration has shown to attenuate the inflammatory process and ameliorated the altered gut barrier integrity in *in vivo* models. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effects of LC40 in an *in vitro* model of mast cell degranulation as well as in a rat model of chronic post-inflammatory visceral pain model that resembles human inflammatory bowel syndrome (IBS).

Material and methods. Cell degranulation was evaluated by β -hexosaminidase release assay in rat basophils (RBL-2H3) and human mast cell (HMC-1.2). IBS model was intracolonicly induced by deoxycholic acid (DCA) at 4mM for three days. Then, rats were orally treated with LC40 (10⁸UFC/day/rat) for 17 days. At day 10, visceral hypersensitivity and referred pain were determined by response to colorectal distension (CRD) and von Frey test, respectively. Moreover, intestinal permeability and gut barrier integrity were measured by plasmatic FITC-dextran determination and the quantification of the occludin expression by western-blot, respectively. Lastly, inflammation and immune cells infiltration was measured.

Results. The results of the mast cell degranulation revealed that probiotic administration reduced β -hexosaminidase release in both cell lines. Regarding to experimental IBS model, the impact of the administration of LC40 reduced the visceral hypersensitivity measured by response to CRD and von Frey tests. Moreover, the treatment also decreased the FITC dextran plasmatic levels and reduced the occludin protein expression compared to non-IBS control rats.

Conclusion. LC40 treatment reduced the activation of the mast cell degranulation and improved the functionality and the integrity of intestinal epithelial barrier, which could contribute to the amelioration of IBS-associated visceral pain.

P21. *Lactobacillus rhamnosus* GG mejora la respuesta conductual e inmunitaria de ratones prematuramente envejecidos y aumenta su longevidad. Díaz-Del Cerro E^{1,2}, Hernández P¹, Ceprián N^{1,2}, Solo de Zaldívar B³, Martínez-Cuesta C³, Peláez C³, Requena T³, De la Fuente M^{1,2}. ¹Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología (Unidad de Fisiología Animal). Universidad Complutense de Madrid. ²Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre. Madrid. ³Departamento de Biotecnología de Alimentos y Microbiología. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL-CSIC). Madrid.

Introducción/Objetivos. El envejecimiento se asocia con el deterioro del sistema nervioso e inmunitario y la consecuente pérdida de homeostasis que conduce a una mayor morbilidad y mortalidad. Ratones prematuramente envejecidos (PAM), muestran, siendo adultos, un sistema nervioso e inmunitario típicos de animales cronológicamente viejos, teniendo menor longevidad que los no prematuramente envejecidos (E-NPAM) de igual edad. La suplementación con algunos probióticos ha demostrado mejorar los sistemas homeostáticos y conseguir un adecuado mantenimiento de la salud. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) presenta algunos de estos efectos, pero su incidencia en la longevidad saludable no ha sido comprobada en mamíferos. El objetivo del trabajo fue estudiar el efecto de tomar LGG durante 2 y 4 semanas en diversos parámetros conductuales y de funcionalidad inmunitaria de leucocitos peritoneales en PAM, así como sobre la longevidad.

Métodos. Ratones hembra (ICR-CD1), adultas, fueron clasificadas en PAM y E-NPAM, y se dividieron en los siguientes grupos: 1) PAM suplementados con LGG (PAMLGG) (ingirieron durante 4 semanas 10⁹ ufc/ratón/día disuelto en el agua); 2) PAM control (PAMC), y 3) E-NPAM control (E-NPAMC). PAMC y E-NPAMC recibieron cantidad similar de bebida sin LGG. Tras 2 semanas de tratamiento, se realizaron pruebas conductuales, y a las 2 y 4 semanas se extrajeron leucocitos peritoneales para estudiar su funcionalidad.

Resultados. PAMLGG presentan mayor coordinación, equilibrio, vigor neuromuscular, y exploración, y menor ansiedad

que los PAMC. También, mostraron funciones inmunitarias (quimiotaxis, fagocitosis y linfoproliferación) mejores que las de PAMC, tras 4 semanas y tras 2 semanas de ingestión. En los parámetros estudiados los valores de PAMLGG fueron similares a los de E-NPAMC, e igual sucedió con la longevidad.

Conclusiones. La administración de LGG, durante un período de tiempo corto, podría ser una buena estrategia nutricional para ralentizar el deterioro asociado al envejecimiento en individuos prematuramente envejecidos, consiguiendo así una mayor longevidad saludable.

P22. Estudio del eje microbiota-intestino-cerebro en un modelo de estimulación inmunitaria materna de esquizofrenia. Romero-Miguel D¹, Lamanna-Rama N¹, Fernández J², Santa-Marta C³, Casquero-Veiga M⁴, McDowell K⁵, Leza JC⁵, Villar CJ², Lombó F², Desco M⁶, Soto-Montenegro ML⁷. ¹Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid. ²Grupo de Investigación Biotechnology in Nutraceuticals and Bioactive Compounds-BIONUC, Departamento de Biología Funcional, Área de Microbiología, Universidad de Oviedo, Oviedo. Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA), Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo. ³Dpto. de Física Matemática y de Fluidos, UNED, Madrid. ⁴Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid. ⁵Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad Medicina, Universidad Complutense de Madrid. CIBER de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (I+12), Madrid. ⁶Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III de Madrid, Leganés. CIBER de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid. ⁷Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid. CIBER de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid. Grupo de Fisiopatología y Farmacología del Sistema Digestivo de la Universidad Rey Juan Carlos (NEUGUT), Madrid.

Introducción. El eje microbiota-intestino-cerebro es un complejo sistema interconectado que parece encontrarse alterado en patología mental. Estudios clínicos sugieren que la microbiota intestinal puede ser un factor modulable. Este estudio investigará la composición, taxonomía y diversidad funcional de la microbiota fecal y su correlación con marcadores de inflamación y estrés oxidativo cerebrales en un modelo animal de activación inmunitaria materna de esquizofrenia. Su conocimiento permitirá investigar nuevas estrategias capaces de modular la microbiota intestinal y, potencialmente, la patología mental.

Metodología. Se estudió la descendencia macho de ratas hembras preñadas tratadas con PolyI:C (4 mg/kg) o salino en el día de gestación 15: control y Poly. En el día 100, se extrajeron el ciego y el cerebro. El contenido del ciego se sometió a secuenciación masiva del 16S rRNA (Ion 16S Metagenomics

Kit). Se valoraron los taxones bacterianos diferenciales entre grupos. Los marcadores de inflamación/estrés oxidativo (IOS) (iNOS, COX2, GPx, CAT, SOD, MDA, NRF2, KEAP1, HO1, NQO1, GSHfree, GSHtotal y GSSG) se determinaron mediante *Western blot* y ensayos de actividad enzimática y de concentración en corteza prefrontal, hipocampo, caudado-putamen y amígdala.

Resultados. Los animales Poly presentaron menor riqueza bacteriana, mayor proporción de los taxones *Bacteroides*, *Lactobacillus animalis* y *Bifidobacterium animalis*; y menor proporción de las bacterias de las especies *Acetatifactor* y *Corynebacterium stationis* que los animales control. Además, encontramos una correlación positiva entre *Bacteroides* con SOD en amígdala y una correlación negativa de *Acetatifactor* con MDA en el hipocampo.

Conclusiones. Los resultados en microbiota intestinal muestran que los animales Poly presentan alteraciones similares a las encontradas en pacientes con esquizofrenia, tales como menor riqueza bacteriana, aumento de bacterias del ácido láctico y disminución de bacterias reguladoras de la respuesta inmunitaria. Por todo ello, consideramos que el modelo Poly podría resultar útil para la búsqueda de estrategias moduladoras de la microbiota.

Agradecimientos. MCIU-ISCI-III-FEDER (PI17/01766) y PNSD (2017/085).

P23. Evaluación del efecto antitumoral del probiótico *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 en un modelo experimental de cáncer colorrectal. Molina Tijeras JA¹, Ruiz Malagón AJ², Hidalgo García L¹, Díez Echave P², Rodríguez Sojo MJ¹, Vezza T², Bañuelos Ó¹, Olivares M², Rodríguez Cabezas ME¹, Rodríguez Nogales A², Gálvez J¹. ¹Department of Pharmacology, Center for Biomedical Research (CIBM), University of Granada. Granada. ²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada.

Introducción/Objetivos. El cáncer colorrectal (CCR) se caracteriza por un incremento en la proliferación celular favorecida por la existencia de una inflamación crónica. Además, se ha comprobado la existencia de una alteración de la microbiota intestinal. En este sentido, el uso de probióticos podría ser una aproximación terapéutica de gran valor. Así, el objetivo fue evaluar el potencial efecto del probiótico *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 en un modelo experimental de CRC.

Material y métodos. El CRC fue inducido en ratones C57BL/6J por azoximetano (AOM mg/kg; i.p.) y 3 ciclos de DSS al 2.5% durante 5 días, con 14 días de descanso entre cada ciclo. Un grupo experimental fue tratado con *L. fermentum* (5x10⁸ UFC/ratón/día) durante 12 semanas. El índice de actividad de la enfermedad (DAI) fue evaluado diariamente y al final del ensayo se analizó el efecto antitumoral derivado de

la administración del probiótico mediante la determinación del número y tamaño de tumores y la cuantificación de la expresión de diferentes marcadores por Western Blotting. Por último, también se evaluó el impacto del probiótico en la respuesta inmunitaria asociada al proceso tumoral mediante análisis por citometría de flujo.

Resultados. La administración de *L. fermentum* redujo significativamente el número de tumores. Este efecto se asoció con la activación en las vías de señalización implicadas en la apoptosis celular y autofagia (Bax, Capasa 9 y Beclina), disminuyendo así la supervivencia celular (Bcl2). Por último, *L. fermentum* mejoró la inflamación sistémica asociada al desarrollo tumoral disminuyendo la presencia de monocitos clásicos (CD64⁺ CX3CRI⁻) y no clásicos (CD64⁺ CX3CRI⁺), así como los niveles de células T citotóxicas (CD3⁺ CD8⁺) tanto en sangre como en nódulos linfáticos.

Discusión/Conclusión. El probiótico *L. fermentum* ejerce efectos beneficiosos en un modelo experimental de CRC, revelando un incremento en la apoptosis tumoral junto con una mejora del estado inflamatorio.

P24. Efecto de las dietas altas en grasa sobre lactobacilos intestinales en un modelo murino. Cobo Molinos A¹, Andújar Tenorio N¹, Martínez Rodríguez AM², Hidalgo Pestaña M¹, Prieto Gómez I¹, Gálvez del Postigo Ruiz A¹, Martínez Cañamero M¹. ¹Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén, Jaén. ²Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Universidad de Jaén, Jaén.

Introducción. Las dietas altas en grasa tienen efectos sobre la composición de la microbiota intestinal, y distintos tipos de grasa ejercen efectos diferenciados sobre la microbiota. En nuestro laboratorio hemos abordado durante años una línea de trabajo sobre la influencia de distintas grasas sobre la población bacteriana del intestino. Para ello, hemos alimentado ratones con tres dietas altas en grasas (aceite de oliva virgen, refinado y mantequilla) así como con pienso estándar. Las poblaciones simbiotes se estudiaron en heces mediante secuenciación masiva del gen del ARNr 16S. En la presente comunicación analizamos los resultados obtenidos en las diferentes dietas y a diferentes tiempos, centrándonos en una de las principales familias de las bacterias del ácido láctico, la familia *Lactobacillaceae*.

Metodología. Treinta y cinco ratones se alimentaron con pienso estándar o enriquecido en aceite de oliva virgen, aceite refinado o mantequilla. Al cabo de seis y doce semanas se midió la población simbiote existente en las heces mediante secuenciación masiva del gen 16S rRNA. Después de asociar un organismo a cada secuencia obtenida, las lecturas se agruparon en función de las diferentes familias encontradas, considerando para este estudio las secuencias adscritas a la familia *Lactobacillaceae* a las que se les aplicó los test de Kruskal-Wallis y de Dunn con corrección de Bonferroni para establecer diferencias por pares.

Resultados. A las seis semanas del experimento se encontró significativamente mayor proporción de lactobacilos en la dieta estándar que en las dietas altas en grasa pero la diferencia desaparece a las 12 semanas al decaer también los niveles de la familia *Lactobacillaceae* en esta dieta.

Conclusiones. Se abren posibles líneas de estudio sobre el efecto inhibitorio generalizado de las dietas altas en grasa en los lactobacilos intestinales, adelantando así su disminución con respecto a una dieta estándar tras el destete en un modelo murino.

P25. Immunomodulatory effect of *Bifidobacterium breve* INIA P734 in DSS-induced colitis in mice. Díez Echave P¹, Garrido Mesa J¹, Vezza T¹, Hidalgo García L¹, Rodríguez Nogales A¹, Algieri F¹, Langa, S², Arqués JL², Rodríguez Cabezas ME¹, Gálvez J¹. ¹Universidad de Granada. ²INIA.

Introduction. Inflammatory bowel disease (IBD) is a collective term for a group of diseases including Crohn's disease and ulcerative colitis, causing an exacerbated inflammation of the digestive tract. In recent years, probiotics have gained attention as a potential treatment for IBD through different mechanisms, including their immunomodulatory properties or the restoration of the intestinal barrier function. The aim of the study was to evaluate the effect of *Bifidobacterium breve* INIA P734 in a DSS-mice model of colitis.

Methods. Male C57BL/6 mice were pre-treated with *B. breve* INIA P734 at 5x10⁸ UFC/mice/day for two weeks before colitis was induced by DSS administration (3% solution for 5 days in the drinking water). Non-colitic and non-treated colitic groups were included as reference. Nine days after colitis induction, mice were sacrificed and the susceptibility of the different groups to develop intestinal inflammation was evaluated by a disease activity index (DAI) and the expression of inflammatory markers.

Results. The administration of *B. breve* INIA P734 resulted in an intestinal anti-inflammatory activity, which was evidenced by a significant reduction in disease activity index (DAI) values. Immunomodulatory effects were observed since the probiotic ameliorated the expression of inflammatory markers, such as *Tnf-α*, *Il-6*, *Icam*, *Mmp-9* and *iNOS*.

Conclusion. *B. breve* INIA P734 showed intestinal anti-inflammatory effect, decreasing the susceptibility to DSS-induced colitis. The immunomodulatory activity exerted by this probiotic encourages to perform further studies to evaluate its therapeutic potential for the management of IBD.

P26. Evaluación de la capacidad de fracciones derivadas de subproductos agroalimentarios para modular la microbiota gastrointestinal humana. Calvete de la Torre I¹, Sabater C², Riestra S³, Moreno J⁴, Margolles

A⁵, Ruiz L¹. ¹Instituto de Productos Lácteos de Asturias-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC). Villaviciosa, Asturias. ²Grupo de funcionalidad y ecología de microorganismos beneficiosos (MicroHealth), Instituto de Productos Lácteos de Asturias-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC). Villaviciosa, Asturias. ³Grupo de funcionalidad y ecología de microorganismos beneficiosos (MicroHealth), Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo, Asturias. ⁴Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Central de Asturias e Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo. ⁵Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL) (CSIC-UAM), CEI (CSI-C+UAM), Madrid.

Introducción. Subproductos agroalimentarios como los bagazos generados durante la elaboración de sidra son ricos en ingredientes con potenciales aplicaciones biotecnológicas. Se incluyen entre ellos algunos con capacidad para mejorar la salud humana mediante la modulación de la microbiota intestinal y que, por tanto, pueden ser fuente de ingredientes para desarrollar nuevos alimentos funcionales.

Objetivos. El objetivo de este trabajo fue estudiar la capacidad de diferentes fracciones de subproductos derivados de la elaboración de sidras de manzana monovarietales, para modular la microbiota intestinal humana.

Métodos. Se analizó la composición de los subproductos en carbohidratos fermentables mediante una combinación de métodos de fraccionamiento y análisis cromatográficos avanzados. Sobre una selección de los bagazos y fracciones derivadas se estudió además su capacidad para modular la microbiota intestinal humana. Para ello, se sometieron a un proceso de digestión in vitro y se testaron en fermentaciones fecales in vitro, utilizando muestras procedentes de donantes sanos y de pacientes de enfermedad de Crohn. Las poblaciones microbianas se monitorizaron mediante secuenciación parcial del gen del ARN ribosomal 16S, mientras que el metabolismo microbiano se estudió a través del análisis de ácidos grasos de cadena corta.

Resultados. Las variedades de bagazo estudiadas han demostrado ser una fuente de pectinas y pectinolisacáridos con propiedades fisicoquímicas y estructurales diversas, por lo que podrían tener propiedades funcionales variables. El estudio de la capacidad de estos ingredientes para ser fermentados por comunidades microbianas intestinales in vitro, reveló diferencias significativas en las poblaciones microbianas intestinales moduladas, aunque se observaron diferentes tendencias dependiendo de la composición microbiana basal de los donantes.

Conclusión. Subproductos derivados de la elaboración de sidra son una fuente interesante de ingredientes con capacidad para modular la microbiota intestinal, si bien los efectos son dependientes tanto de la configuración basal de la microbiota, como de la composición físico-química específica de los subproductos.

P27. Interacción entre la dieta, microbiota y metabolitos microbianos principales durante el primer año de vida. Gómez-Martín M¹, Saturio López S², Arboleya Montes S², Herrero Morín D³, Calzón Frechoso M⁴, López Castellanos T⁴, González Solares S⁵, Gueimonde Fernández M². ¹Departamento de Biología Funcional, Universidad de Oviedo, Oviedo. Grupo Dieta, Microbiota y Salud. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo, Principado de Asturias. ²Departamento de Microbiología y Bioquímica de productos lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC), Villaviciosa, Asturias. Grupo Dieta, Microbiota y Salud. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo, Principado de Asturias. ³Pediatra de Atención Primaria, Centro de Salud de Infiesto, Área Sanitaria VI, Infiesto, Asturias. Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Asturias. ⁴Centro de Salud del Coto, Área Sanitaria V, Gijón, Principado de Asturias. ⁵Departamento de Biología Funcional, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias. Grupo Dieta, Microbiota y Salud. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo, Principado de Asturias.

Introducción. Numerosos trabajos han determinado la importancia de la Microbiota Intestinal (MI) durante los primeros años de vida. Sin embargo, existen pocos estudios longitudinales que caractericen la interacción entre la dieta del niño, la evolución de la MI y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) durante esta etapa. El objetivo de este trabajo fue estudiar los niveles de los principales grupos microbianos, la producción de AGCC y la dieta durante el primer año de vida.

Sujetos y métodos. Estudio longitudinal en una cohorte de niños nacidos a término. Se tomaron muestras fecales a 15 días (n= 79), 3 (n= 83), 6 (n= 78) y 12 (n= 68) meses de edad. Los niveles de *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, enterobacterias y *Clostridium* clúster IV se determinaron mediante PCR cuantitativa y los de AGCC mediante cromatografía de gases. La dieta se evaluó utilizando cuestionarios semicuantitativos de frecuencia de consumo de alimentos y tablas de composición de alimentos infantiles previamente desarrolladas.

Resultados. Los niveles de *Bacteroides*, *Clostridium* clúster IV y las concentraciones de los AGCC aumentaron significativamente hasta el año de vida, a excepción de los ácidos valérico y caproico. En los niveles de *Bifidobacterium* y enterobacterias se observó un aumento hasta 6 meses y una disminución posterior. Un análisis de conglomerados agrupó los sujetos en dos clústeres en función de su perfil microbiano y AGCC. Estos clústeres, obtenidos con los datos de microbiota y AGCC, mostraron diferencias en función del tipo de alimentación, siendo el consumo de fórmulas infantiles superior en los niños pertenecientes al clúster que presentaba una mayor concentración de AGCC.

Conclusión. La identificación de grupos diferenciales de niños en función de las poblaciones microbianas, su actividad metabólica y la dieta durante el primer año de vida constituye un paso clave para ampliar el conocimiento sobre el desarrollo de la MI infantil.

P28. Efecto del método de alojamiento y la estación anual sobre la microbiota del estiércol en vacuno lechero. Fuertes E, Seradj AR, Maynegre J, De la Fuente G, Balcells J. *Universitat de Lleida*.

En España, el alojamiento basado en cubículos (CUB) ha sido el sistema de elección en vacuno lechero desde hace décadas. No obstante, en la actualidad, el sistema israelita o de cama compostante (CC) está recibiendo mayor atención, especialmente por su potencial de mejora del bienestar y estado sanitario de los animales. Cada sistema lleva a cabo un manejo diferente del estiércol, por lo que las emisiones de gases contaminantes tales como gases de efecto invernadero (GEI) y amoníaco (NH₃) procedentes del mismo podrían verse alteradas, así como la composición de la microbiota presente en cada sistema. Así pues, el objetivo de este estudio fue caracterizar y diferenciar las poblaciones microbianas presentes en el estiércol de ambos sistemas de alojamiento, así como evaluar posibles modificaciones por el efecto ambiental. Para ello, se diseñaron dos períodos de muestreo (invierno; verano) en seis explotaciones de vacuno lechero (tres de cubículos; tres de cama compostante) ubicadas en la misma zona geográfica. Las muestras fueron tomadas durante cuatro meses, congeladas inmediatamente, y se analizó su composición microbiana mediante la secuenciación del gen 16s rRNA. De las muestras secuenciadas se estudiaron tanto la alfa como la beta diversidad, así como la complejidad de su estructura mediante análisis multivariante y de redes, utilizando el programa estadístico R. El sistema en cubículos presentó unos valores en diversidad inferiores al sistema CC (p< 0,05); la estación del año afectó de forma diferente a los sistemas CUB y CC, de tal forma que en CUB la microbiota en invierno fue menos diversa y equilibrada, mientras que en CC no hubo diferencia significativas entre estaciones en los principales índices analizados. Las diferencias en la estructura microbiana se confirmaron mediante PERMANOVA, tanto entre sistemas como estaciones (P< 0,001). Finalmente, el sistema CUB mostró unas redes interactivas entre poblaciones más complejas que el sistema CC.

P29. Efecto de la localización geográfica y la domesticación sobre el microbioma intestinal equino. Gueimonde M¹, Ang L², Vinderola G³, Endo A⁴, Kantanen J⁵, Jingfeng C², Binetti A³, Burns P³, Qingmiao S², Suying D², Zujiang Y², Rios-Covián D¹, Mantziari A⁶, Beasley S⁶, Gómez-Gallego C⁷, Salminen S⁶. ¹IPLA-CSIC. ²First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. ³INLAIN, UNL-CONICET. ⁴Tokyo University of Agriculture. ⁵Natural Resources Institute Finland. ⁶University of Turku. ⁷University of Eastern Finland.

Introducción/Objetivos. Los actuales caballos domésticos viven en unas condiciones muy diferentes de las de sus ancestros

salvajes. Las condiciones de vida de los caballos domésticos hacen que estos animales presente un riesgo elevado de sufrir enfermedades de origen intestinal que podrían estar relacionadas con alteraciones en la microbiota inducidas por el proceso de domesticación. Desafortunadamente, no conocemos el impacto que la domesticación puede haber tenido sobre la microbiota de estos animales.

Métodología. Se determinó mediante secuenciación masiva (Shotgun, Illumina) el microbioma intestinales de 57 caballos, tanto domésticos como silvestres, de tres continentes diferentes y cinco países diferentes.

Resultados. Se observaron claras diferencias en función del origen geográfico del animal, así como una mayor abundancia de eucariotas y virus ($p < 0,05$) y menor de arqueas ($p < 0,05$) en los animales salvajes que en los domésticos. La abundancia de genes que codifican las enzimas microbianas involucradas en el metabolismo de carbohidratos también fue mayor ($p < 0,05$) en estos animales, independientemente de su origen geográfico. Además, también se obtuvieron diferencias en los resistomas intestinales; los microbiomas de animales domésticos estaban claramente enriquecidos en genes que confieren resistencia a las tetraciclinas, si bien se observan diferencias entre localizaciones geográficas, probablemente reflejando el uso de antibióticos en el manejo de los animales.

Conclusiones: Los datos mostraron un empobrecimiento de los microbiomas intestinales en los caballos domésticos, con cambios no solo en la composición microbiana sino también en la capacidad de utilización de carbohidratos y en el resistoma intestinal. Los resultados ofrecen la visión más completa hasta la fecha del microbiota intestinal del caballo e identifican nuevos objetivos para modular el microbiomas para la mejorara de la salud y el bienestar de estos animales.

P30. Efecto de la administración oral de *Lactobacillus johnsonii* CRL1231 en ratones con síndrome metabólico. Russo MI, Márquez A, Andrada E, Abeijón-Mukdsi C, Gauffin-Cano P, Medina R. *CERELA-CONICET*.

Introducción. El aumento de la prevalencia del síndrome metabólico (SM) constituye uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. *Lactobacillus johnsonii* CRL1231 (Lj), cepa con actividad feruloil esterasa (FE), incrementa la biodisponibilidad de ácido ferúlico (AF) a nivel intestinal mejorando los biomarcadores del SM. El AF se halla esterificado en el salvado de trigo, y al liberarse ejerce su actividad antioxidante, hipolipemiente e hipoglucemiante. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la administración de Lj sobre la microbiota intestinal (MI) y la actividad metabólica microbiana en ratones con SM inducido por una dieta rica en grasa suplementada con salvado de trigo (DRG+ST).

Metodología. Ratones albinos suizos ($n = 15$) fueron divididos en tres grupos y alimentados 14 semanas como sigue: **Grupo Con-**

trol: agua y dieta normal; **Grupo SM:** agua y DRG+ST; **Grupo SM+Lj:** Lj (dosis: 10^8 UFC/día/ratón) y DRG+ST. Se realizó extracción de ADN de las heces para análisis metagenómico. En el contenido de colon se determinó: actividad FE intestinal, metabolitos derivados de AF (MDAF) y ácidos grasos volátiles (AGV).

Resultados. El análisis metagenómico mostró que los *Bacteroidetes* (principalmente Bacteroidales de familias *Prevotellaceae* y *Rikenellaceae*) fueron menos abundantes en SM (31,2%) con respecto al Control (85,8%), y aumentaron en SM+Lj (81,85%). La proporción de *Firmicutes* (principalmente Clostridiales de familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*) incrementó en SM (55,05%) con respecto al Control (12,75%) y se redujo en SM+Lj (16,65%). La actividad FE intestinal incrementó un 38% en SM+Lj en comparación con SM, detectándose además mayores cantidades de MDAF (ácidos dihidroferúlico, 3,4-dihidroxifenilpropiónico y 3-hidroxifenilpropiónico). Las concentraciones de AGV (ácidos acético, propiónico y butírico) se redujeron en SM con respecto al Control, pero se observaron mayores niveles en SM+Lj.

Conclusión. Los resultados sugieren que la administración de Lj permite modificar la MI e incrementar la actividad metabólica microbiana contrarrestando los efectos perjudiciales del SM.

P31. Efecto de las agavinas en la reducción de genes de resistencia a antibióticos en la microbiota intestinal humana. Alvarado-Jasso GM¹, Arboleya Silvia¹, Camacho Díaz BH², Arenas Ocampo ML², Gueimonde M¹. ¹*Instituto de Productos Lácteos de Asturias-CSIC*. ²*Centro de Desarrollo de Productos Bióticos-IPN*.

Introducción/objetivos. Las agavinas (fructanos de agave) son compuestos con potencial prebiótico relativamente nuevos. Recientemente se han demostrado algunos efectos beneficiosos de estos compuestos en el contexto de la obesidad. Sin embargo, el conocimiento científico de sus efectos sobre la microbiota es aun limitada y no existe información acerca de su efecto sobre los genes de resistencia a antibióticos (GRAs) portados por la misma. El objetivo de este estudio fue evaluar *in vitro* el efecto de las agavinas sobre la composición de la microbiota intestinal y la carga de GRAs.

Metodología. Se realizaron cultivos fecales *in vitro* de muestras de adultos normopeso y con obesidad durante 48 horas a 37 °C en condiciones anaerobias. Cada muestra fecal se adicionó con agavinas e inulina, conocido prebiótico a modo de control, a una concentración final del 0.3% (p/v). Se analizó la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), pH, gas, la composición microbiana de las muestras mediante secuenciación del gen del ARNr 16S y los niveles absolutos de los GRAs: blaTEM, blaSHV, cmlA1, mecA, tetO, tetM y aac(6'')-leaph(2'') mediante qPCR.

Resultados. Los resultados mostraron un efecto modulador de las agavinas en la composición y actividad de la microbiota intestinal humana, induciendo una disminución del pH y la pro-

ducción de gas a lo largo de la incubación. Además, se pudieron observar cambios en las abundancias relativas de diferentes grupos microbianos y una reducción en los niveles de algunos GRAs.

Conclusiones. Estos resultados sugieren que las agavinas tienen un efecto modulador de la microbiota intestinal de humanos, tanto obesos como adultos con normopeso, actuando también sobre la carga de GRAs de la misma.

P32. Estudio de la capacidad probiótica de la microbiota presente en diferentes kéfires. Fernández-Pacheco P, Herráiz-González L, García-Béjar B, Arévalo-Villena M. *Laboratorio de biotecnología de levaduras, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real.*

Introducción y objetivos. Al kéfir se le atribuye un amplio espectro de importantes beneficios para la salud y como consecuencia, en los últimos años, ha despertado un gran interés en la comunidad científica. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el potencial probiótico de la microbiota aislada de diferentes kéfires.

Metodología. A partir de 5 kéfires, comerciales y elaborados de manera tradicional, se realizaron siembras en placa, y se aislaron y purificaron 20 individuos de cada uno. Todos ellos se identificaron hasta nivel de cepa mediante técnicas RAPD-PCR y PCR-RFLP. Los diferentes individuos se sometieron a pruebas de adhesión (capacidad de autoagregación, hidrofobicidad, y formación de biopelículas) y de resistencia a condiciones gastrointestinales, comparando los resultados con los obtenidos con probióticos comerciales (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 y *Lactobacillus plantarum* 299V).

Resultados. Se consiguió aislar un total de 32 cepas de levaduras (pertenecientes a especies de *Saccharomyces* y no *Saccharomyces*) y 14 cepas bacterianas (todas bacterias lácticas). El estudio de adhesión mostró resultados más prometedores con las levaduras, concretamente con *Pichia scaptomyzae* AL6, *Kluyveromyces marxianus* CL9, *Candida bombicola* ANDL15 y *Saccharomyces cerevisiae* ML11, quienes mostraron mejores resultados que el control (autoagregación > 30%; hidrofobicidad > 55%; y biofilm > 5,8 log ufc/cm²). La prueba definitiva fue la resistencia gastrointestinal. Ninguna bacteria fue capaz de sobrevivir, mientras que las levaduras pudieron crecer en condiciones intestinales, algunas de ellas (*P. scaptomyzae* AL6, *C. methanosorbosa* HL17, *C. bombicola* ANDL15, *C. saitoana* AL8) con mejores parámetros cinéticos que el control (lag < 1 h; $\mu > 0,10$; DO_{máx} > 1,5).

Conclusiones. Teniendo en cuenta todas las pruebas, las cepas que mayor potencial probiótico presentaron fueron *P. scaptomyzae* AL6 y *C. bombicola* ANDL15. Según los resultados podrían llegar viables al intestino y colonizarlo. Por tanto, son potencialmente útiles tanto para la elaboración de un nuevo alimento funcional como para la obtención de suplementos y otros productos fermentados.

P33. Análisis molecular de la seguridad del probiótico *Lactiplantibacillus pentosus* pre-adaptado a aceites vegetales comestibles. Alonso García E¹, Benomar N¹, De la Fuente Ordoñez JJ¹, Lavilla Lerma L¹, Knapp CW², Abriouel H¹. ¹Universidad de Jaén. ²Universidad de Strathclyde, Glasgow.

Introducción. La aceituna Aloreña es una fuente natural de cepas probióticas de *Lactiplantibacillus pentosus* con características únicas debido a su origen vegetal y su diversidad genómica. Tanto la capacidad probiótica como la seguridad de *L. pentosus* están ligadas a características fenotípicas y genómicas inherentemente específicas de la cepa y que están influenciadas por diferentes factores tales como la dieta. En este sentido, hemos investigado el efecto de aceites vegetales comestibles sobre la seguridad de cepas probióticas de *L. pentosus*.

Metodología. Para ello, hemos analizado el efecto de la pre-adaptación de 3 cepas de *L. pentosus* a diferentes aceites comestibles (oliva, argán, lino, girasol, maíz, almendra y soja) sobre la resistencia a los antibióticos tanto a nivel fenotípico como genotípico.

Resultados. Los resultados obtenidos determinaron que la MIC de antibióticos de las 3 cepas analizadas exhibió diferencias dependiendo de la cepa estudiada y del aceite usado en la pre-adaptación. En este sentido, se observó un aumento de la MIC en el caso de ciprofloxacina, eritromicina, clindamicina, estreptomina y tetraciclina de 2 a 8 veces en comparación con la cepa control (sin adaptar). Para determinar si este aumento de la MIC se debe a cambios genéticos en la cepa pre-adaptada al aceite vegetal, el análisis transcriptómico de *L. pentosus* CF2-10 pre-adaptada al aceite de oliva o aceite de girasol versus control reveló un incremento en la expresión diferencial de genes implicados en la resistencia tales como genes que codifican para la bomba de eflujo perteneciente a la Superfamilia Facilitadora Principal (MFS) y otros transportadores.

Conclusiones. La pre-adaptación de las cepas de *L. pentosus* al aceite de oliva o girasol permite mejorar su robustez y funcionalidad, sin cuestionar su seguridad al tratarse de mecanismos de resistencia innatos de la cepa y no transferibles de forma horizontal a otras bacterias. La pre-adaptación de probióticos a aceites vegetales representa posiblemente un novedoso enfoque para el diseño de cepas probióticas más robustas.

P34. Aceite esencial de pacha muña en la vida útil de la lechuga de IV gama. Carhuallanqui Avila S¹, Huaman Espinoza W¹, Zurita Valdez Y¹, Paitan Anticona E¹, Julca Marcelo E¹, Ccora Huamán A¹, Casas Vásquez J¹, Norabuena Meza E², Sotelo Méndez A³. ¹Servicio Enseñanza. Universidad Nacional del Centro del Perú, Huancayo, Perú. ²Servicio Enseñanza. Universidad Nacional de Ingeniería, Lima, Perú. ³Servicio Enseñanza. Universidad Nacional Agraria La Molina, Lima, Perú.

Introducción. El uso de conservantes sintéticos para controlar la contaminación de los alimentos, provocan pérdidas considerables en el valor nutricional del producto, siendo alternativa el uso de aceites esenciales para proteger los alimentos, aunque es restringido su uso por su alta volatilidad y susceptibilidad a la oxidación.

Objetivo. Evaluar el efecto del aceite esencial de *Hedeoma mandoniana Wedd* en la vida útil de las lechugas de IV gama.

Metodología. El aceite esencial se obtuvo mediante el método de fluido supercrítico, su componente mayoritario es Pulegona (60,54%) determinada por cromatografía de gases. Las lechugas de la IV Gama, se seleccionaron, clasificaron, lavaron, sanitizaron (C1= 0% Control; C2= 0,025%; C3= 0,050% y C4= 0,075% de aceite esencial con tiempos de tiempos de contacto (4 y 8 min), centrifugaron, envasaron al vacío y almacenaron a 4°C por un período de 15 días.

Resultados. La humedad y pH mostraron diferencias estadísticas entre tratamientos ($p < 0,05$), disminuyendo durante el almacenamiento, no mostrando diferencias estadísticas la acidez ($p > 0,05$) entre tratamientos. La carga microbiológica referente a *Escherichia coli* mostró un aumento en el período del almacenamiento en los tratamientos 7 y 8 (C4= 0,075% a 4 y 8 min) pero no superó los límites máximos permisibles (LMP= 10^2); la *Salmonella* se determinó con pruebas cualitativas en caldo selenito cistina y caldo tetrionato, mostrando ausencia en el período de almacenamiento, cumpliendo de esta manera la norma sanitaria de criterios microbiológicos peruana.

Conclusión. La aplicación del aceite esencial de pacha muña como conservante en productos vegetales mínimamente procesados es potencialmente ecológico y seguro en beneficio de salud.

P35. In vitro evaluation of probiotic properties of bacteria isolated from Colombian Double Cream Cheese. Roldán Pérez S¹, Gómez Rodríguez SL¹, Bolívar Parra L¹, Orozco Meza D¹, Durango Zuleta MM², Montoya Cam-puzano Olga I¹, Márquez Fernández ME¹. ¹Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín. ²Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia, Colombia.

Background/Aims. Double Cream Cheese (DCC) is a traditional Colombian product, made through artisanal practices and is usually manufactured with a mixture of fresh and acidified cow milk. This mixture has a native microbiota, mostly species belonging to Lactic Acid Bacteria (LAB), including the genera *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Leuconostoc*. They have the QPS status (Qualified Presumption of Safety) and could be a source of potential probiotics that exert a health benefit to the consumer. The aim of this work was to evaluate the probiotic properties of LAB isolated from Colombian traditional DCC.

Methods. Three LAB strains (*Pediococcus pentosaceus*, *Weissella viridescens*, *Lactobacillus casei*) were evaluated for probi-

otic properties including resistance to pH (3, 5.5, 6.5 and 8) and bile salts (0.3, 0.6 and 1% w/v) conditions, exopolysaccharide production, antimicrobial activity against pathogens, autoaggregation, cell surface hydrophobicity, sensibility to antibiotics and adhesion ability to human colonic cell line SW620.

Results. All bacterial strains were not hemolytic and catalase negative. The isolates were able to survive under acidic pH and bile salts conditions. In addition, these strains inhibited the growth of *E. coli* ATCC 25922, *S. typhimurium* ATCC 14028 and *S. aureus* ATCC 25923. Atypical antibiotic resistances were not observed, except for chloramphenicol resistance in *Weissella viridescens* (MIC 8 ug/ml). They also exhibited auto-aggregation and cell surface hydrophobicity with two solvents (Ethyl acetate and chloroform) with percentages ranging from 22% up to 53%. The three strains efficiently adhered to the SW620 cells with similar and higher values than the control strain *Lb. rhamnosus* GG.

Conclusion. According to the *in vitro* results, the strains *P. pentosaceus*, *W. viridescens* and *Lb. casei* can be proposed as potential probiotics. Besides, the isolated strains from indigenous Colombian foods like DCC could be used to develop a novel probiotic product or functional food.

P36. Capacidad antioxidante de extractos intra y extra celulares de *Lactobacillus casei* Shirota y *Lactobacillus reuteri*. Reyes López MG¹, Franco Rodríguez NE², Cavazos Garduño A¹, Serrano Niño JC¹. ¹Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Maestría en Ciencias en Inocuidad Alimentaria, Guadalajara, Jalisco, México. ²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Guadalajara, Jalisco, México.

Introducción. Un aumento considerable de radicales libres en el organismo genera un desbalance conocido como estrés oxidativo, en donde el sistema de defensa se ve saturado y agentes antioxidantes son necesarios para mantener el equilibrio. Las bacterias ácido lácticas están presentes en diferentes alimentos y son parte de la dieta humana; cepas con potencial probiótico han demostrado su capacidad antioxidante (CA) para neutralizar tóxicos a nivel intestinal y sistémico. El objetivo de este trabajo fue evaluar la CA de extractos intra y extra celulares de *Lactobacillus casei* Shirota y *Lactobacillus reuteri*.

Metodología. Se evaluó la CA de cepas de *Lactobacillus* por las técnicas ABTS y FRAP. La preparación de extractos se dio partiendo de concentraciones celulares de 10^9 UFC para cada cepa; se aplicó tratamiento ultrasónico para obtener el contenido intracelular, mientras que la pared celular se sometió a un proceso de aislamiento y purificación del cual se obtuvieron los fragmentos de pared celular y ácidos teicoicos. Se leyeron las absorbancias en espectrofotómetro de microplacas UV/VIS

a 751 nm para ABTS y a 593 nm para FRAP, los resultados se expresaron en equivalentes de ácido ascórbico (AAE).

Resultados. En ABTS los extractos de *L. casei* Shirota con mayor y menor CA fueron el líquido intracelular (46.75 AAE) y los ácidos teicoicos (30.65 AAE), similar a *L. reuteri* en donde el líquido intracelular mostró una CA de 63.77 AAE y los ácidos teicoicos 15.99 AAE. Para FRAP la pared celular en *L. casei* y *L. reuteri* tuvo la mayor CA en comparación con los otros extractos, obteniendo 50.80 AAE y 31.58 AAE respectivamente, mientras que la menor CA se observó en los ácidos teicoicos con 12.67 AAE y 14.60 AAE.

Conclusión. *L. casei* Shirota y *L. reuteri* poseen CA tanto como bacteria completa y en sus compuestos intra y extra celulares.

P37. Performance and microbiome composition of broilers fed diets supplemented with a stimbiotic product. Ródenes A¹, Martínez-Blanch JF¹, Moya C¹, Mur L², Berrocal R², Tortajada M¹, Chenoll E¹, Gómez Conde MS³, De Enrique Muñoz O³. ¹*Biopolis-ADM*. ²*Grupo Uvesa*. ³*SETNA NUTRICION-ADM*.

Aims. Antibiotics have been used in animal husbandry as growth promoters and prophylactics, leading to the increase of resistances. In the search for new solutions, different studies indicate that the use of xylanase enzymes as well as arabino-xylo-oligosaccharides and specific xylo-oligosaccharides can impact on the microbiota and improve productive parameters.

Methods. The study was conducted on an experimental farm. A total of 720 one-day-old Ross 308 mixed chicks, were randomly assigned to 2 treatments (6 replicates per treatment, 60 birds per replicate). Treatments were: 1) positive control supplemented with a commercial carbohydrase, 2) positive control without commercial carbohydrase supplemented with an stimbiotic product (Signis®). Feeds were supplemented with phytase and coccidiostats. The first feeding phase was provided to the chicks from day 1 to day 14, and the second from day 15 to day 35. The parameters analysed were: body weight, feed consumption, percentage of mortality, age of birds slaughtered, feed conversion ratio, feed conversion ratio corrected by mortality (McFCR) and feed conversion ratio corrected for average live weight at slaughter (BwcFCR). Samples of cecal contents (15 days of age) were collected for 16s microbiota and G+C % profile studies (pools of 6 samples for each treatment).

Results. No significant differences in mortality or feed consumption were observed. Birds supplemented with the stimbiotic were weightier, although no significant difference in live weight was observed, and McFCR and BwcFCR tended to improve statistically (3.5 and 6.5 points, respectively). The G+C profile decreased in the range of 30-40% and increased in the range of 58-65% in the stimbiotic group, which also showed lower abundance in specific Enterobacteriaceae (*Esch-*

erichia) and *Streptococcus* (P= 0.10) based on 16S microbiome analysis.

Conclusions. Supplementation of stimbiotic in broilers improved feed utilization efficiency and changed the profile in taxa that can compromise animal health, which could help to reduce subclinical challenges.

P38. Producción heteróloga y caracterización de una feruloil esterasa de la cepa probiótica *Lactobacillus fermentum* CRL1446. Abeijón Mukdsi MC¹, Plaza Vinuesa L², Muñoz R², Medina RB¹, De las Rivas B². ¹*Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA-CONICET), Tucumán, Argentina*. ²*Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC), Madrid*.

Introducción/Objetivo. Las feruloil esterases (FE) son enzimas que liberan ácidos hidroxycinámicos (AH) a partir de sus formas esterificadas no biodisponibles presentes en alimentos de origen vegetal. Los AH (ácido ferúlico, cafeico, *p*-cumárico y sinápico) son compuestos fenólicos con numerosas propiedades bioactivas (antioxidantes, hipolipemiantes, hipoglucemiantes). Se ha demostrado que *Lactobacillus fermentum* CRL1446, productora de FE, incrementa la biodisponibilidad de ácido ferúlico a nivel intestinal, mejorando biomarcadores de síndrome metabólico. El objetivo de este trabajo fue producir y caracterizar la enzima Lf_54 con posible actividad FE de *L. fermentum* CRL1446.

Metodología. Se amplificó por PCR el gen que codifica Lf_54 (GenBank PNV58005.1) y se clonó en el vector pURI3-Cter. La proteína recombinante se hiperprodujo en *Escherichia coli* BL21 (DE3) y se purificó por cromatografía de afinidad. Su pureza se determinó por SDS-PAGE. La especificidad de sustrato (*p*-nitrofenil-ésteres de ácidos grasos) y el perfil de sustratos (librería de 43 ésteres comerciales) sobre los que actúa la enzima fueron evaluados por espectrofotometría. La actividad hidrolítica sobre sustratos modelo de actividad FE se determinó por HPLC. El efecto de temperatura, pH, aditivos químicos y un jugo intestinal simulado sobre la actividad esterasa se determinó empleando *p*-nitrofenil-acetato (*p*NP-C2).

Resultados. Se logró hiperproducir la proteína Lf_54 (33 kDa). La misma presentó mayor especificidad de sustrato frente a *p*NP-C2. De los 43 ésteres ensayados en la librería, la enzima presentó una mayor actividad hidrolítica sobre sustratos modelo de actividad FE (cafeato, ferulato, *p*-cumarato y sinapato de metilo), lo cual fue confirmado por HPLC, evidenciando que es una FE. La enzima presentó actividad óptima a 55°C y pH 7 y buena termoestabilidad. Su actividad residual tras incubación en jugo intestinal simulado fue del 90%.

Conclusión. Se logró producir y caracterizar bioquímicamente la FE Lf_54 de *L. fermentum* CRL1446, lo que permitirá su aplicación sobre hidroxycinamatos dietarios, aumentando su biodisponibilidad.

P39. Estudio del metabolismo de carbohidratos de subespecies de *Bifidobacterium longum* para su aislamiento diferencial. Sabater C, Calvete I, Delgado S, Ruiz L, Margolles A. *Grupo MicroHealth. IPLA-CSIC. Asturias.*

Introducción/objetivos. *Bifidobacterium longum* es una de las especies beneficiosas más abundantes en la microbiota intestinal, que posee diferentes subespecies como *B. longum* subsp. *longum* y *B. longum* subsp. *infantis* cuyo metabolismo de carbohidratos les otorga una ventaja a la hora de colonizar el intestino humano. En este sentido, *B. longum* subsp. *longum* es capaz de metabolizar carbohidratos vegetales complejos. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue estudiar las actividades glicosidasas codificadas en genomas de *B. longum* para diseñar un medio de cultivo específico que permita diferenciar estas dos subespecies.

Metodología. En primer lugar, se realizó un estudio *in silico* donde se construyeron mapas metabólicos con 707 genomas de bifidobacterias incluidas en la lista QPS de la EFSA (*B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. breve*, y *B. longum* (subespecies *infantis* y *longum*), además de 320 genomas de otras especies presentes en la microbiota intestinal humana (*B. angulatum*, *B. catenulatum*, *B. dentium*, *B. faecale*, *B. gallicum*, *B. pseudo-catenulatum*, *B. scardovii*). Las secuencias se compararon con la base de datos CAZy. Posteriormente, se realizó un estudio *in vitro* donde se prepararon medios de cultivo con arabinosilanos y arabinosilo-oligosacáridos como única fuente de carbono, y se estudió el crecimiento diferencial de varias cepas previamente clasificadas como *B. longum* subsp. *infantis* o *B. longum* subsp. *longum*.

Resultados. La mayoría de las especies QPS presentaron similitudes en su metabolismo de carbohidratos. La presencia de dominios de glicosidasas que actúan sobre xilanos y arabinosilanos fue mayor en *B. longum* subsp. *longum* que en *B. longum* subsp. *infantis*. Estos resultados se verificaron experimentalmente, observándose que la presencia de arabinosilanos y arabinosilo-oligosacáridos posibilita el crecimiento diferencial de *B. longum* subsp. *longum*.

Conclusiones. El uso de medios suplementados con arabinosilanos y arabinosilo-oligosacáridos permite aislar diferencialmente las subespecies *B. longum* subsp. *longum* y *B. longum* subsp. *infantis*.

P40. Microorganismos predominantes y ganancia de peso a lo largo del primer año de vida. González S¹, Selma-Royo M², Arbolea S³, Martínez-Costa C⁴, Solís G⁵, Suárez M⁵, Fernández N⁶, G. De Los Reyes Gavilán C³, Díaz-Coto S⁷, Martínez-Cambor P⁸, Collado MC², Gueimonde M³. ¹Departamento Biología Funcional. Universidad de Oviedo. Grupo Dieta, Microbiota y salud. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo,

Asturias. ²Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC), Paterna, Valencia. ³Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), Villaviciosa, Asturias. Grupo Dieta, Microbiota y salud. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Asturias. ⁴Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia, Valencia. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia. ⁵Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, SESPA, Oviedo, Asturias. Grupo de Investigación en Pediatría, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Asturias. ⁶Servicio de Pediatría, Hospital de Cabueñes, SESPA, Gijón, Asturias. Grupo Dieta, Microbiota y salud. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Asturias. ⁷Departamento de Estadística, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias. ⁸Department of Anesthesiology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, New Hampshire, USA.

Introducción. Diversos autores han propuesto que la composición de la microbiota intestinal puede ser un factor determinante de la ganancia de peso y del crecimiento del recién nacido. Por lo tanto, la microbiota temprana constituye una diana terapéutica para la promoción de un desarrollo saludable desde las etapas iniciales de la vida. Sin embargo, aún estamos lejos de comprender en profundidad esta asociación. **Objetivo:** evaluar el impacto de la microbiota temprana sobre el crecimiento durante el primer año de vida en una cohorte de recién nacidos a término.

Métodos. En un grupo de 124 recién nacidos (55 niños, 69 niñas) se determinaron los niveles absolutos de los microorganismos mayoritarios en heces (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* y *Staphylococcus*) al mes de edad y se monitorizó el desarrollo de los niños durante el primer año de vida (peso y altura al nacimiento, 1, 6 y 12 meses de edad). Se calcularon las ganancias de peso y los z-scores de peso, altura y peso para altura, siguiendo las curvas de la OMS en los diferentes tiempos de muestreo. Se realizaron análisis univariantes y multivariantes ajustados por género, tipo de parto y tipo de alimentación.

Resultados. Se observó una asociación inversa entre los niveles de *Staphylococcus* presentes en heces al mes de edad y la posterior ganancia de peso a los 6 y 12 meses, y una asociación directa entre los niveles de *Enterococcus* al mes de vida y la ganancia de peso a los 6 meses. Además, la clasificación de los lactantes en tertiles según sus niveles de *Staphylococcus* nos permitió observar un peso significativamente menor a los 12 meses de vida en los lactantes del tercil más alto.

Conclusiones. Estos resultados preliminares indican una asociación entre la microbiota intestinal temprana y la posterior ganancia de peso durante el primer año de vida, sugiriendo posibles predictores microbianos de la ganancia de peso posterior.

P41. Microbioma oral en pacientes con colitis ulcerosa y efecto del consumo moderado de vino tinto en la dieta. Molinero N¹, Taladrid D¹, Zorraquín-Peña I¹, De Celis M², Belda I², Mira A³, Bartolomé B¹, Moreno-Arribas MV¹. ¹*Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL), CSIC-UAM.* ²*Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.* ³*Departamento de Salud y Genómica. Centro Superior de Investigación en Salud Pública, Fundación FISABIO, Valencia.*

Introducción/objetivos. La colitis ulcerosa (CU) es una patología recurrente de etiología compleja relacionada con una disbiosis intestinal. Puntualmente se ha asociado con lesiones orales, sin que apenas exista evidencia clínica sobre el papel de la microbiota oral en su patogénesis. Los tratamientos prescritos conllevan efectos secundarios, por lo que hay un interés creciente en alternativas naturales, especialmente hábitos dietéticos y suplementación nutricional. Nuestro objetivo es comparar la composición de la microbiota oral de pacientes con CU y personas sanas, y evaluar el efecto del consumo moderado de vino sobre el microbioma oral de pacientes con CU.

Metodología. Se realizó un análisis metataxonómico de comunidades bacterianas en muestras de saliva de 10 pacientes diagnosticados de CU y 11 sujetos sanos. Para la intervención, los pacientes se dividieron en: intervención (n= 5), que consumieron 250 ml/día de vino tinto (en las comidas) durante 4 semanas; y control (n= 5), que mantuvieron una dieta baja en polifenoles sin consumo de vino tinto durante ese período.

Resultados. Se ha constatado una disminución de la diversidad alfa y un desequilibrio en las proporciones de algunos miembros clave del microbioma oral en los pacientes con CU, así como la presencia exclusiva de miembros de *Staphylococcus* y de cuatro especies que no se detectaron en sujetos sanos. La intervención con vino produjo un ligero incremento de la diversidad alfa en el microbioma oral, y un aumento de la proporción de bacterias relacionadas con salud oral.

Conclusiones. Este trabajo muestra la existencia de una disbiosis oral asociada a la CU y potenciales biomarcadores orales de esta patología. Globalmente, apoya la hipótesis de la asociación entre las comunidades microbianas del entorno oral e intestinal en la fisiopatología de la CU. La intervención con vino moduló el microbioma oral de los pacientes, promoviendo un perfil más similar al observado en sujetos sanos.

Documento de consenso sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas SEMiPyP, SEN, SEPB: Decálogo

Mónica De la Fuente del Rey (SEMiPyP), Ana González-Pinto (SEPB), Francisco Carlos Pérez Miralles (SEN) (Coordinadores)

Correspondencia: M. De la Fuente del Rey (mondelaf@bio.ucm.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021;2(2):255-256

Decálogo⁽¹⁾

1. La microbiota autóctona (conjunto de microorganismos que colonizan de forma estable la epidermis y los conductos y cavidades corporales que se comunican con el exterior) establece una relación mutualista con el hospedador. Las numerosas funciones beneficiosas de la microbiota permiten nuestra existencia y el mantenimiento de la salud. La microbiota intestinal, la más numerosa, presenta importantes capacidades protectoras y metabólicas, e interacciona con los sistemas homeostáticos (el inmunitario, el nervioso y el endocrino), permitiendo su desarrollo y funcionamiento. Esta microbiota se va modificando a lo largo de la vida, estando muy influenciada por factores ambientales y de estilo de vida, como por ejemplo la dieta. Actualmente es aceptado que la alteración de la microbiota, la denominada disbiosis, es la causa de numerosas enfermedades, entre las que se incluyen las mentales.
2. Los probióticos son “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador” (definición dada por la FAO y la OMS en 2001). Posteriormente, esta definición, ampliamente aceptada por la comunidad científica mundial, ha sido recogida y perfilada en los consensos de la actual SEMiPyP y de la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Los probióticos son microorganismos que, generalmente, forman parte de la microbiota intestinal, y por tanto se consideran seguros, siendo esta característica un requisito imprescindible para su uso. Los efectos beneficiosos de los probióticos son cepa dependiente (no se pueden generalizar a toda la especie), teniéndose que haber demostrado científicamente en humanos la dosis, tipo de población y la indicación concreta de sus beneficios. Los prebióticos han sido definidos como “ingredientes alimentarios no digeribles que benefician al hospedador mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de uno o un número limitado de bacterias intestinales, mejorando la salud del hospedador”. En 2015, la SEMiPyP publicó un documento de consenso, incidiendo en la necesidad de evidencia científica de estos efectos beneficiosos en la salud humana. Los prebióticos modulan la microbiota intestinal, mejorando sus funciones, así como las del organismo.
3. El eje microbiota-intestino-cerebro es un ejemplo clave del papel de la microbiota en la salud del individuo, al constituirse como consecuencia de la interacción entre los microorganismos intestinales y los sistema homeostá-

ticos (el nervioso, el endocrino y el inmunitario). Todos los mediadores generados en esta comunicación a nivel intestinal (metabolitos microbianos, hormonas, neurotransmisores y citoquinas) van a repercutir en la homeostasis del intestino, pero también van a alcanzar (por vía nerviosa y sanguínea) a otros órganos, y especialmente al sistema nervioso central, incidiendo en su metabolismo y funcionamiento. El eje microbiota-intestino-cerebro, que es bidireccional, permite explicar el papel de la microbiota en la conducta, las emociones y el control del estrés, y cómo todo ello afecta también a los microorganismos intestinales. Este eje se desarrolla y modifica a lo largo de toda la vida de cada persona, lo que va a estar influenciado por factores genéticos, pero fundamentalmente por los ambientales y de estilo de vida como la dieta, el ejercicio, las relaciones sociales y la ingestión de fármacos, entre otros. Las alteraciones en el eje se asocian con múltiples enfermedades, que tienen como base estados de estrés oxidativo e inflamatorio, que afectan a todos los componentes de esa red de comunicaciones que constituyen dicho eje. En esta oxidación-inflamación parece incidir de forma muy importante la microbiota.

4. El papel de la microbiota en la homeostasis es complejo, con implicaciones que van desde la regulación del sistema inmune, el metabolismo de neurotransmisores, la biodisponibilidad de fármacos o el desarrollo de neurotoxinas que favorezcan o agraven un proceso morboso neurológico en el caso de disbiosis intestinal.
5. Existe una asociación entre la alteración en la composición de la microbiota intestinal y el desarrollo de diversas enfermedades neurológicas. Esta asociación puede ser bidireccional, es decir, los procesos morbosos que inducen enfermedades neurológicas pueden alterar la composición de la microbiota, pero no se puede descartar el proceso inverso, que la alteración de la microbiota juegue un papel en la etiopatogenia de algunas enfermedades neurodegenerativas o disímunes, siendo este papel causal objeto de debate actualmente.
6. Los posibles efectos beneficiosos de los probióticos no se han establecido de manera concluyente en ninguna enfermedad neurológica, por lo que no se pueden establecer, a fecha de la presente revisión, recomendaciones de su uso como terapias sintomáticas, para la prevención o para la modificación del curso de enfermedades neurológicas de índole neurodegenerativa o disímune. No obstante, esta ausencia de evidencia de las terapias probióticas como terapia no exime que la investigación del papel de la microbiota pueda establecer nuevos mecanismos en la

patogenia de las enfermedades neurológicas y el establecimiento de nuevas dianas terapéuticas en el futuro.

7. Las funciones mentales están influenciadas por la microbiota intestinal. Las emociones, la conducta y la cognición están reguladas por neurotransmisores. Algunas bacterias de la microbiota intestinal son capaces de metabolizar nutrientes para producir neurotransmisores. Por tanto, la microbiota intestinal es capaz de interactuar con el sistema nervioso central y con los síntomas mentales.
8. Existe una asociación demostrada entre la disbiosis y varias enfermedades mentales. Esta asociación es más evidente en las personas con enfermedad mental y trastornos gastrointestinales asociados. Se han encontrado asociaciones de disbiosis con trastornos de inicio en la infancia como el autismo, los trastornos por déficit de atención, los trastornos obsesivo compulsivos, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, entre otros.
9. Algunos indicios apuntan a que la suplementación con probióticos podría mejorar síntomas de personas con trastornos del espectro autista, déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo y otros trastornos mentales. Los datos aún son muy preliminares, y es necesario realizar más estudios con muestras más amplias y adecuada metodología.
10. Es necesario identificar las dianas de actuación en la microbiota, especialmente en la intestinal, para poder desarrollar probióticos y prebióticos específicos y eficaces para las diferentes alteraciones neurológicas y psiquiátricas, los cuales deben ser validados en estudios de intervención, bien diseñados, para grupos concretos de pacientes. Entre los retos futuros estaría la propuesta de protocolos estandarizados para aumentar la reproducibilidad de resultados y permitir la obtención de conclusiones definitivas sobre la aplicación de los probióticos y prebióticos en tales patologías. La toma de decisiones en la práctica clínica para el empleo de probióticos y/o prebióticos debe basarse en una combinación de evidencia científica y conocimiento práctico, por lo que se recomienda el uso de guías de práctica clínica elaboradas conjuntamente por distintos profesionales de la salud. Esto contribuirá a optimizar una atención sanitaria individualizada, integral, de calidad, efectiva y segura.

Bibliografía

1. SEMiPyP, SEN, SEPB. Documento de consenso sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas. Madrid: Neuraxpharm; 2021. Disponible en: https://semipyp.es/wp-content/uploads/2020/12/Documento_consenso.pdf

Normas de publicación

Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos considerará para su publicación aquellos trabajos relacionados con el mundo de la microbiota y su modulación, tanto a nivel de investigación como de aplicabilidad clínica en cualquier rama biosanitaria. Se podrán enviar tanto artículos originales como temas de revisión, que deberán ser aprobados por el Comité Editorial antes de su publicación.

PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

La revista constará de las siguientes secciones:

Editorial

Comentario crítico sobre un tema de actualidad, o por encargo desde el Comité de Redacción.

Extensión máxima de 4 páginas de word, siendo 10 el máximo de citas bibliográficas recomendadas.

Originales

Extensión recomendada máxima de 12 páginas de word, incluidas tablas, figuras y bibliografía.

En la primera hoja se incluirá: título, autor(es), centro(s) de trabajo y correo electrónico de contacto. Número máximo de autores: 5.

Texto: se recomienda numerar los apartados y subapartados, con el fin de poder establecer la jerarquía de los mismos y facilitar la labor de maquetación.

Tablas, figuras, gráficos: deberán citarse en el texto por orden de aparición. Tendrán un título breve que describa con claridad su contenido. Si se utilizan abreviaturas, deberán explicarse al pie de la tabla. Es conveniente que vayan al final del capítulo en hoja aparte. Las imágenes se enviarán con una resolución de 300 ppp. En el caso de no ser de elaboración propia, deberán tener permiso de reproducción. Número máximo de tablas y figuras: 6.

Bibliografía: las referencias bibliográficas se citarán en el texto con numeración correlativa por orden de aparición.

La bibliografía se escribirá siguiendo las normas de Vancouver. Ejemplos:

- *Artículo de revista:* (Deben mencionarse todos los autores cuando sean seis o menos. Cuando sean más de seis, deben citarse los seis primeros y después añadir “et al”). Ej.: Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, Noel M, Czernichow P, Watson K, et al. Beneficial effects of one-year growth hormone administration on chronic steroid therapy. Effects on growth velocity and body composition. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 403-9.
- *Capítulo de libro:* Fernández LG, López L. Enfermedades de depósito del sistema reticuloendotelial. En: Pérez L, Muñoz J, editores. Hematología y oncología. Madrid: Ergon; 1997. p. 187-96.
- *Libro:* Tanner JM. A History of the study of human growth. Cambridge: Cambridge University Press; 1981.

Cartas al director

Extensión máxima de 2 páginas de word, siendo 5 el máximo de citas bibliográficas recomendadas.

Otras Secciones

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos, así como el contenido de sus reuniones.

ENVÍO

El envío deberá realizarse por e-mail a la Secretaría de Redacción, a la siguiente dirección de correo electrónico: carmen.rodriguez@ergon.es

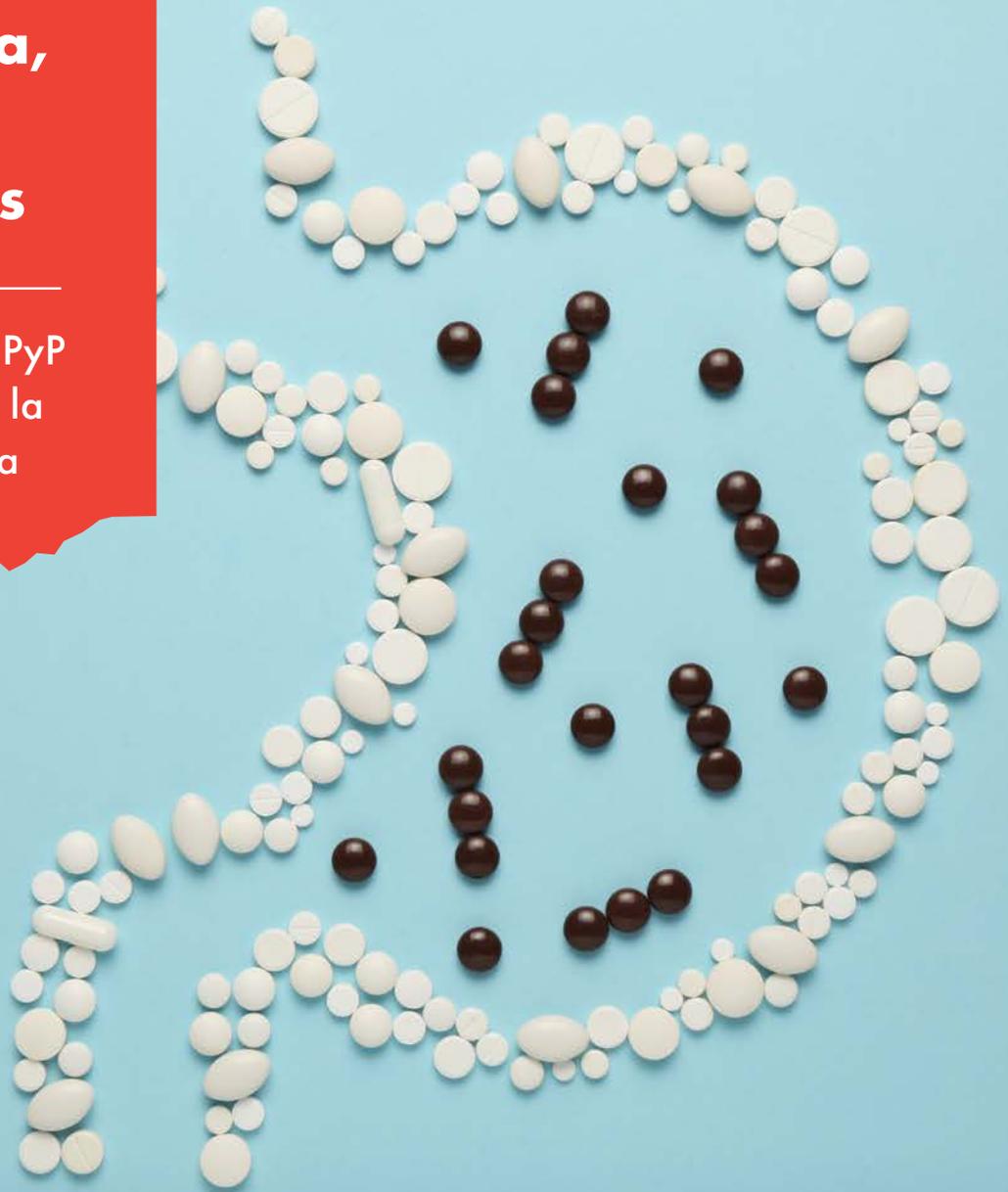
El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista, que serán valorados por revisores y por el mismo Comité de Redacción, que informará acerca de su aceptación.

Es necesario adjuntar las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado.

El primer autor recibirá por correo electrónico las galeras para su corrección, debiendo devolverlas a la Secretaría de la Revista a la dirección reseñada dentro de las 48 horas siguientes a la recepción.

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Realizado por la SEMiPyP
en colaboración con la
Universidad Europea



Beneficiate de las condiciones económicas especiales para socios de SEMiPyP y SIAMPyP

PROGRAMA ÚNICO CON DOS ITINERARIOS POSIBLES:

CLÍNICO

Donde se profundiza en el empleo de probióticos y prebióticos en pacientes sanos y los factores moduladores de la microbiota, con un TFM* bibliográfico.

EXPERIENCIAL

Con un punto de vista más relacionado con la investigación, prácticas presenciales y TFM* con carácter experimental.

PROBACTIS Strep®

Protección frente a infecciones de oído y garganta

Únicos con *Streptococcus salivarius* K12 y Vitamina D, que contribuye al funcionamiento del sistema inmunitario.



Formato pastilla para chupar para adultos y niños + 5 años



Formato sobres para niños menores de 5 años

Probactis Strep®, es un probiótico a base de la cepa *Streptococcus salivarius* K12, habitante habitual de la microbiota oral humana, que produce bacteriocinas (sustancias antimicrobianas naturales) y compite con microorganismos infecciosos de la cavidad oral para el manejo de las infecciones recurrentes de oído y garganta en niños y adultos⁽²⁾.

¿Cómo se toma Probactis Strep®?



Favorece el uso racional de antibióticos⁽¹⁾

Clínicamente probado en niños y adultos

¿Cuándo tomar Probactis Strep®?

- ✓ Para aumentar las defensas naturales de la cavidad oral que actúan contra microorganismos que provocan infecciones de garganta y oído.
- ✓ Para ayudar en la prevención de infecciones recurrentes de oído y garganta.
- ✓ Como profilaxis del tracto respiratorio superior (infecciones en las vías respiratorias altas).

En niños:

- Que asisten a guarderías o escuelas
- Durante la temporada de invierno

En adultos:

- Susceptibles de sufrir infecciones
- En contacto con niños

De venta en farmacias

1. Marini G, Sitzia E, Panatta ML, De Vincentis GC. Pilot study to explore the prophylactic efficacy of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngo-tonsillar episodes in pediatric patients. *Int J Gen Med*. 2019 Jun 5;12:213-217. doi: 10.2147/IJGM.S168209. PMID: 31239754; PMCID: PMC6556466.

2. Di Piero F, Colombo M, Giuliani MG, Danza ML, Basile I, Bollani T, Conti AM, Zanvit A, Rottoli AS. Effect of administration of *Streptococcus salivarius* K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-tonsillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Nov;20(21):4601-4606. PMID: 27874935.