

ANALES DE Microbiota & Probióticos & Prebióticos

SUMARIO

Editorial

La microbiota como eje del binomio salud/enfermedad

Artículo Original

Resultados clínicos de una cohorte de pacientes con síndrome de intestino irritable tratados con probióticos multicepa

Artículo de Revisión

Isoflavonas de soja, microbiota intestinal, equol y salud

Puesta al Día

Ácido graso de cadena corta. El butirato

Resúmenes de los TFM del Máster en microbiota, probióticos y prebióticos de SEMiPyP-Universidad Europea de Madrid, curso 2021-2022

XIV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Pamplona, 8-10 marzo 2023

Osmobiotic® IMMUNO



Nueva gama de probióticos
CON VITAMINA D
que favorece el funcionamiento
normal del sistema inmunitario

Patentado
SIN
ALÉRGICOS
alimentarios*



**PARA
TODA LA
FAMILIA**

Sin gluten

**Sin lactosa
Sin proteínas de la leche**



Complemento alimenticio. No sustituye una alimentación variada y equilibrada ni un modo de vida sano. No superar la dosis diaria recomendada. Mantener fuera del alcance de los niños. Conservar en lugar seco, protegido de la luz. Conservar por debajo de 25°C. Leer el prospecto antes de utilizarlo. No recomendado en caso de hipersensibilidad o alergia a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones de empleo: Las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia deben preguntar a un profesional sanitario. Osmobiotic Immuno Niño es un complemento alimenticio con edulcorantes, un consumo excesivo puede producir un efecto laxante.

*Anexo II del reglamento Europeo 1169/2011

Complementos alimenticios



www.boiron.es

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	Secretarios de Redacción Guillermo Álvarez Calatayud Teresa Requena Christian Boggio-Marzet	Coordinadores Secciones <i>Investigación básica:</i> Evaristo Suárez <i>Investigación clínica:</i> Rosaura Leis <i>Docencia:</i> Mónica De la Fuente <i>Inmunonutrición:</i> José Manuel Martín Villa <i>Microbiología:</i> Abelardo Margolles <i>Veterinaria:</i> Gaspar Pérez Martínez <i>Redes Sociales:</i> Miguel Gueimonde
Director para Iberoamérica Aldo Maruy	Editores Territoriales Luis Peña (España) Jorge Amil (Portugal) Rodrigo Vázquez (Norte y Centro América) Fernando Medina (Sudamérica)	
Subdirectores Ascensión Marcos Juan Miguel Rodríguez Ana Teresa Abreu		

CONSEJO EDITORIAL

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

Presidente: Guillermo Álvarez Calatayud Presidente saliente: Francisco Guarner Aguilar Vicepresidente: Juan Miguel Rodríguez Gómez Secretaria: Teresa Requena Rolanía 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 María del Carmen Collado Amores Beatriz Espín Jaime José Manuel Martín Villa Susana Delgado Palacio Silvia Gómez Senent Rosa del Campo Moreno 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 (<i>Barcelona, España</i>) Vicepresidente: Aldo Maruy Saito (<i>Lima, Perú</i>) Secretario: Guillermo Álvarez Calatayud (<i>Madrid, España</i>) Vicesecretario: Christian Boggio-Marzet (<i>Buenos Aires, Argentina</i>) Tesorero: Luis Peña Quintana (<i>Gran Canaria, España</i>) Vicetesorero: Ana Teresa Abreu y Abreu (<i>Cd. de México, México</i>)	Vocales Regionales México y Centro América Rodrigo Vázquez Frias (<i>Cd. de México, México</i>) León de Mezerville Cantillo (<i>San José, Costa Rica</i>) Sud América 1 Fernando Medina Monroy (<i>Bucaramanga, Colombia</i>) Dimas Rosa Salazar (<i>Santa Marta, Colombia</i>) Sud América 2 Vera Lucía Sdepanian (<i>Sao Paulo, Brasil</i>) Rosa María Cruells Álvarez (<i>Montevideo, Uruguay</i>) Iberia Evaristo Suárez Fernández (<i>Oviedo, España</i>) Jorge Amil Díaz (<i>Oporto, Portugal</i>)
Vocales del Comité Asesor Henry Cohen Engelman (<i>Montevideo, Uruguay</i>) Luis Bustos Fernández (<i>Buenos Aires, Argentina</i>) Juan Rivera Medina (<i>Lima, Perú</i>) Armando Madrazo de la Garza (<i>Cd. de México, México</i>) Sylvia Cruchet Muñoz (<i>Santiago, Chile</i>) Pedro Gutiérrez Castrellón (<i>Cd. de México, México</i>) Miguel Ángel Valdovinos Díaz (<i>Cd. de México, México</i>)	

MIEMBROS DEL CONSEJO ASESOR INDUSTRIAL



XIV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos
Pamplona, 8-10 marzo 2023

COMITÉ DE HONOR

Santos Indurain Orduna
Consejera de Salud de Navarra

María Iraburu Elizalde
Rectora de la Universidad de Navarra

Ramón Gonzalo García
Rector de la Universidad Pública de Navarra

Maite Mendioroz Iriarte
Directora de Navarra Biomed. Hospital Universitario de Navarra

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente	Félix Sánchez-Valverde Visus
Secretaria	Verónica Etayo Etayo
Vocales	Elena Aznal Sainz María Cristina Azcona San Julián Bertha Ortigosa Pezonaga Victoria Díez Bayona María Jesús Moreno Aliaga Noelia Ruiz Castellanos Diana Ansorena Artieda Diego Peñafiel Freire Idoia Labayen Goñi Borja Martínez Téllez Miguel Ángel Barajas Vélez Ángel Garde Lecumberri

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente	Guillermo Álvarez Calatayud
Vocales	Francisco Guarner Aguilar Juan Miguel Rodríguez Teresa Requena Rolanía Alfonso Clemente Gimeno María del Carmen Collado Amores Beatriz Espín Jaime Silvia Gómez Senent Susana Delgado Palacio José Manuel Martín Villa Rosa del Campo Moreno Evaristo Suárez Fernández Rosaura Leis Trabazo Mónica de la Fuente del Rey Fernando Azpiroz Vidaur Ascensión Marcos Sánchez Miguel Gueimonde Fernández



LÍNEA COMPLETA HUMANA PARA TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

EN EL MANEJO DEL CÓLICO INFANTIL

colimil[®] baby

Complemento alimenticio a base de **manzanilla y melisa**, y **Lactobacillus acidophilus** tindalizado HA122.

Eficaz en la reducción del tiempo medio diario de llanto del bebé¹.



EN EL MANEJO DE LA GASTROENTERITIS

electrolit[®]

Alimento para Usos Médicos Especiales a base de **minerales, carbohidratos, zinc y fibras prebióticas**.

Eficaz en el tratamiento ambulatorio de niños con diarrea aguda de países desarrollados frente al tratamiento con SRO tradicional².



- Fórmula completa
- Sabor excelente
- Uso fácil y cómodo

rotagermine[®]

Simbiótico, a base de **fermentos lácticos vivos (L. rhamnosus, B. bifidum, L. acidophilus, L. bulgaricus, S. thermophilus)** y **prebióticos GOS** (galacto-oligosacáridos).

La combinación de los fermentos lácticos vivos de Rotagermine, reduce significativamente la duración de la diarrea, el número de deposiciones y la consistencia de las heces en comparación con SRO³.



REFERENCIAS: 1. Martinelli M et al. Neurogastroenterol Motil. 2017 Dec;29(12): 1-8. 2. Passariello A et al.; Efficacy of a New Hypotonic Oral Rehydration Solution Containing Zinc and Prebiotics in the Treatment of Childhood Acute Diarrhoea: A Randomized Controlled Trial. J Pediatr 2011 Feb;158(2):288-92. e1. 3. Guarino A et al. 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, Jul;59(1):132-52.



SUMARIO

EDITORIAL

- 1 **La microbiota como eje del binomio salud/enfermedad**
G. Álvarez Calatayud, M. De la Fuente del Rey, T. Requena Rolanía, F. Sánchez-Valverde Visus

ARTÍCULO ORIGINAL

- 3 **Resultados clínicos de una cohorte de pacientes con síndrome de intestino irritable tratados con probióticos multicepa**
G. Sánchez-Vanegas, M.T. Galiano, V. Obando Bravo, G. Castro, C.A. Castro

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 10 **Isoflavonas de soja, microbiota intestinal, equol y salud**
B. Mayo, S. Delgado, A.B. Flórez, L. Guadamuro, L. Vázquez, J. Rodríguez

PUESTA AL DÍA

- 17 **Ácido graso de cadena corta. El butirato**
J. Forero Gómez, M. Meneses Moreno

- 30 **RESÚMENES DE LOS TFM DEL MÁSTER EN MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS DE SEMIPYP-UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, CURSO 2021-2022**

XIV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Pamplona, 8-10 marzo 2023

53 PROGRAMA CIENTÍFICO

CURSO BÁSICO DE MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS PARA NUTRICIONISTAS

- 59 **Dieta y microbiota intestinal**
F. Guarner

- 61 **El microbioma y la nutrición personalizada o de precisión**
G. Álvarez Calatayud

CURSO BÁSICO DE MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS PARA MATRONAS

- 63 **La microbiota en el binomio madre/hijo**
M. Ruiz Pons

- 67 **Banco de leche. Nuestra experiencia**
D. Escuder Vieco

- 70 **La vagina y su microbiota**
M.J. Cancelo Hidalgo

- 75 **Empleo de probióticos. Aplicaciones en salud reproductiva y mamaria**
L. Fernández

SUMARIO

- CONFERENCIA DE APERTURA
- 79 **El papel de Lacidofil® más allá de la salud gastrointestinal**
S.E. Caballero Calero, A. Tremblay, M.L. Oula, S. Bronner, S. Binda, A. Kiattiweerasak, R. Vilaichone
- MESA REDONDA: VETERINARIA. LA MICROBIOTA NO ES SOLO SALUD INTESTINAL
- 87 **Microbiota y estrés asociado al ejercicio**
N. Mach
- 89 **Papel de la microbiota nasal en el control de las enfermedades respiratorias en lechones**
F. Correa Fiz, V. Aragón
- MESA REDONDA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR)
- 93 **El microbioma respiratorio en la salud y la enfermedad**
V. Pérez Brocal, A. Moya
- 100 **Microbioma y probióticos en la EPOC**
E. Monsó
- 104 **Microbiota y probióticos en asma**
A. Padilla Galo
- MESA REDONDA: AVANCES EN EL CONCEPTO DE PREBIÓTICOS
- 111 **Ampliando el concepto de prebiótico: Otros constituyentes más allá de los carbohidratos**
F.A. Tomás-Barberán, R. García-Villalba, D. Beltrán, J.C. Espín, M.V. Selma
- TALLER: PEDIATRÍA. PAPEL PREVENTIVO DE LOS PROBIÓTICOS EN PEDIATRÍA
- 112 **Uso de probióticos para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos en edad pediátrica**
L. Bueso-Inchausti García, H. Carraça-Valente Barrera, C. Corraliza González, P. Arias Bueso-Inchausti
- 116 **Papel de los probióticos en los trastornos funcionales del niño pequeño: cólico del lactante**
A. Palacios Bermejo, I. Perea Fuentes, L. de la Sen de la Cruz, A. Merino Hernández, L. García Fernández, L. Díaz Pozo
- 119 **Trastornos de dolor abdominal funcional en el niño mayor. Síndrome de intestino irritable y el uso de probióticos**
H. Carraça-Valente, E. Oujo Álamo, V. Hidalgo Hidalgo, L. Bueso-Inchausti García
- 123 **Probióticos en alergia a la proteína de la leche de vaca**
I. Perea Fuentes, A. Palacios Bermejo, L. Oliva García, E. Oujo Álamo, L. Sánchez Barriopedro
- TALLER: TRASFERENCIA FECAL
- 126 **Diagnóstico microbiológico y tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile***
C. Martín Salas
- 131 **Situación actual y futuras perspectivas de la transferencia de microbiota fecal**
C. Ezpeleta Baquedano, C. Martín Salas, C. Morales González, J. Basterra Cossío, R. del Campo Moreno

SUMARIO

- TALLER: EJE INTESTINO-CEREBRO EN TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS
- 134** **Microbiota intestinal y neurotransmisores en trastornos funcionales digestivos**
S. Gómez Senent
- 137** **Necesidades de salud y cuidado integral en trastornos digestivos funcionales**
E. Martínez de Miguel
- 142** **Impacto de la actividad física sobre la microbiota intestinal**
D. Muñoz García
- TALLER: ÓMICAS
- 145** **microBiotics: Hacia el desarrollo de aplicaciones biotecnológicas basadas en el análisis multi-meta-ómico de la microbiota**
M. Herráiz, M.A. Fortuño, G. Alkorta, J. Argemí, J. Fernández, F. Milagro, I. Lasa, M. Hernández, A. Pineda-Lucena
- TALLER: LA TENDENCIA DE ALIMENTOS FUNCIONALES. ¿QUÉ HAY DETRÁS DE LO QUE NOS DICE LA PUBLICIDAD?
- 147** **Introducción a los alimentos funcionales. Las definiciones y la regulación**
R. Virto Resano
- 148** **Evaluación de la potencial aptitud probiótica de cepas bacterianas mediante modelos celulares**
C. González Ferrero, A. Sánchez Vicente, N. López Giral
- 149** **Pipeline de trabajo a la hora de identificar y trabajar con pro/para/postbióticos *in vitro*, en animales y humanos**
P. Aranaz, I. Goyache, L. Valdés, D. Fratebianchi, C. González, R. Virto, F. Milagro
- MESA REDONDA: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN (SEÑ)
- 150** **Poliaminas y microbiota en el embarazo y efectos sobre la salud infantil**
E. Larqué, M. Sabater-Molina, M.D. Mesa, A. Gázquez
- 152** **Microbiota y enfermedades crónicas no transmisibles: obesidad y síndrome metabólico**
Á. Gil
- 155** **Microbiota fecal como marcador de la ingesta de alimentos**
L. Chero-Sandoval, A. Cuevas-Sierra, N.C. Oliveira Melo, A. Higuera-Gómez, D. de Luis, J.A. Martínez
- MESA REDONDA: MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS EN GERONTOLOGÍA Y GERIATRÍA (SEGG)
- 159** **Microbiota y envejecimiento**
D. Crespo Santiago, C. Fernández Viadero
- MESA REDONDA SEMIPYP-SIAMPYP: MICROBIOTA, PROBIÓTICOS EN PEDIATRÍA
- 163** **Probióticos, prebióticos y postbióticos en fórmulas lácteas infantiles**
J.M. Moreno Villares
- 167** **COMUNICACIONES ORALES**
- 177** **POSTERS**

XV WORKSHOP



Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos



Febrero 2024

SEVILLA



Vivomixx®
Food Supplement

¿Nuestro secreto?

Tenemos la combinación perfecta



Vivomixx®, una fórmula probiótica que combina **aval científico, seguridad, calidad y eficacia.**¹⁻³



60 ESTUDIOS CLÍNICOS



8 CEPAS BACTERIANAS



ALTA CONCENTRACIÓN

Más información en: www.vivomixx.es

Vivomixx® es un complemento alimenticio, no debe utilizarse como sustituto de una dieta variada y equilibrada y un estilo de vida saludable. Información dirigida exclusivamente a profesionales sanitarios.

Referencias: **1.** Gionchetti P, et al. Gastroenterology. 2000; 119(2):305-9. **2.** Guandalini S, et al. JPGN. 2010; 51(1):24-30. **3.** Mardini HE, et al. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20(9):1562-7.



GRIFOLS



Congreso



SIAMP & P

SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE
MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

MÉXICO

28 - 30 de septiembre

2023

nos vemos en

Mérida

La microbiota como eje del binomio salud/enfermedad

Guillermo Álvarez Calatayud, Mónica De la Fuente del Rey,
Teresa Requena Rolanía, Félix Sánchez-Valverde Visus

Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP).

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

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):1-2

Durante la mayor parte del siglo XX, el conocimiento de la microbiota, esto es, las comunidades microbianas que conviven en mutualismo con los seres vivos, gozó de muy poco impacto en la medicina humana y veterinaria. En realidad, solo se prestaba atención a los microorganismos que causaban enfermedades, mientras que todos los demás cohabitantes de los seres humanos y animales permanecían ignorados ante la preocupación de que la mayoría de los microbios podían ser perjudiciales. Por ese motivo, la lucha contra las enfermedades infecciosas fue, sin duda, el gran avance de la medicina del siglo pasado y, hasta hace pocos años, la microbiota intestinal era poco más que un reservorio de gérmenes que potencialmente podrían provocar enfermedades cuando la barrera del intestino no lograba mantenerlos confinados.

Hoy conocemos que, afortunadamente, el 99.994% de las especies bacterianas clasificadas hasta la fecha son inocuas para el hombre y los animales y muchas de ellas son imprescindibles para el mantenimiento de la vida en el planeta. De hecho, este conocimiento ha cambiado radicalmente en los últimos años con la caracterización del microbioma humano, secuela científica de la publicación de los primeros borradores del genoma humano los días 15 y 16 de febrero de 2001 en las prestigiosas revistas *Nature* y *Science* y que supuso un hito en la historia de la ciencia. El advenimiento de las técnicas ómicas y con ellas, de la metagenómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica, ha contribuido a paliar dicha deficiencia en el conocimiento y ha promovido un enorme esfuerzo a nivel mundial para

descifrar ese mundo microbiano que nos es tan próximo, pero a la vez, tan ignorado.

En los últimos años se ha relacionado la disbiosis microbiana con numerosas entidades nosológicas. De este modo, nuestras diferentes microbiotas tienden a disminuir en diversidad (generalmente cantidad y calidad de los microorganismos autóctonos), alterando tanto su composición como sus funciones. Disbiome® es una base de datos gestionada por la Universidad de Gante que estudia los cambios en la composición microbiana en diferentes tipos de enfermedades. Las distintas patologías, los diferentes microorganismos y sus métodos de detección se pueden utilizar como variables en las consultas de búsqueda para obtener toda la información relacionada con los estudios sobre: enfermedad/bacteria relacionada, diversidad sujeto/control, tipo de control, método de detección y bibliografía. La base de datos está vinculada al archivo "*Disbiome database: linking the microbiome to disease*" en el siguiente enlace: <https://disbiome.ugent.be/home>. En una revisión reciente, de febrero de 2023, en la que se recogen 1.167 publicaciones en revistas de alto impacto, incluyendo 1.631 microorganismos, se indica que, de momento, unas 375 enfermedades pueden estar relacionadas con la microbiota. Sin embargo, esta asociación no implica necesariamente causalidad, pudiendo ser estos hallazgos consecuencia de la propia enfermedad, y muchos de los trastornos de la microbiota hallados en estas enfermedades pueden ser propios de ellas. En definitiva, no sabemos si la disbiosis es la causa o la consecuencia de la enfermedad.

Pero no solo la microbiota puede influir en la aparición de numerosas patologías que incluyen todos los aparatos de nuestro organismo, sino que seguramente posee un papel en la prevención de ellas, preservando la salud de las personas de cualquier edad (desde el recién nacido al anciano) o situaciones (embarazadas, deportistas, población sana, etc.). En definitiva, la microbiota (y su posible modulación con la dieta y el empleo de probióticos y prebióticos) interacciona con los distintos sistemas homeostáticos (sistemas nervioso, endocrino e inmunológico) y, en consecuencia, participa en el mantenimiento de la salud. Esta interacción, cuyos mecanismos subyacentes son de gran importancia en los primeros años de vida, junto con factores genéticos y ambientales, da como resultado una composición y riqueza de la microbiota que puede influir en el binomio salud/enfermedad. Seguramente este papel preventivo, además del más desconocido, sea el que tenga más trascendencia en un futuro.

La amplia gama de enfermedades que se ha relacionado con el microbioma (digestivas, infecciosas, neurológicas, metabólicas, oncológicas, cardiovasculares, alérgicas, autoinmunes, etc.) origina que cualquier especialidad médica contemple este tema, siendo habitual que en muchos congresos médicos de cada especialidad haya una mesa redonda o una ponencia plenaria que verse sobre microbiota. Otros profesionales sanitarios (farmacéuticos, odontólogos, dietistas-nutricionistas, veterinarios, enfermeras, matronas, microbiólogos, psicólogos, e investigadores) también están interesados en la relación de la microbiota con el binomio salud/enfermedad y aumentan la búsqueda de conocimientos para mejorar su práctica clínica.

La Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP), desde su fundación hace más de una década, ha ido cumpliendo sus objetivos de fomentar, difundir y divulgar el conocimiento científico y la investigación sobre la microbiota y su impacto en la salud. Una de las actividades con la que más se ha comprometido nuestra sociedad es el acercamiento al resto de las sociedades científicas con la elaboración conjunta de documentos de consenso, guías de práctica clínica, cursos de formación, edición de manuales de referencia, docencia de postgrado, etc. De este modo, la colaboración con farmacéuticos, nutricionistas, pediatras,

geriatras, médicos de atención primaria, neurólogos, ginecólogos, etc., ha sido y sigue siendo una de las prioridades de las distintas juntas directivas. Reflejo de ello, es el Workshop Anual de SEMiPyP (tienen en sus manos el libro de ponencias y comunicaciones de la XIV edición), donde este año se compartirán conocimientos y se debatirán experiencias con neumólogos, pediatras, matronas, nutricionistas, geriatras, entre otros profesionales de ambos lados del Atlántico.

En resumen, contemplamos de una forma decisiva la importancia que juega la microbiota en la salud y la enfermedad y, aunque todavía queda mucho por comprender y un largo camino que recorrer, sin duda estamos en el camino de una nueva era en el estudio de la relación entre las bacterias y el resto de los seres vivos, y cuyas investigaciones aportarán nuevas aplicaciones en el tratamiento y prevención de numerosas enfermedades. Se tratará, con seguridad, de uno de los progresos científicos más importantes para la medicina y veterinaria del futuro.

Bibliografía general

1. Álvarez-Calatayud G. Probióticos: ¿ciencia o moda? (21/10/2016). Disponible en: <https://www.elprobiotico.com/probioticos-ciencia-o-moda/#popup/2/>
2. Álvarez-Calatayud G, Boggio CG, Pérez J, Taboada L, Monroy M. Los probióticos y los profesionales de la salud. En: Álvarez-Calatayud G, Guarner F (Eds.). Microbiota, probióticos, prebióticos. Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2022. p. 613-8.
3. 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.
4. Janssens Y, Nielandt J, Bronselaer A, Debunne N, Verbeke F, Wynendaele E, et al. Disbiome database: linking the microbiome to disease. *BMC Microbiology*. 2018; 18(1): 50.
5. Robles-Alonso V, Guarner F. Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. *Nutr Hosp*. 2013; 28(3): 553-7.
6. Rojo D, Méndez-García C, Raczowska 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(4): 453-78.
7. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunology*. 2009; 9(5): 313-23.
8. Wilson Z, Whitehead K. A cross sectional survey to assess healthcare professionals' attitudes to and understanding of probiotics. *Clin Nutr ESPEN*. 2019; 34: 104-9.

Resultados clínicos de una cohorte de pacientes con síndrome de intestino irritable tratados con probióticos multicepa

Guillermo Sánchez-Vanegas¹, María Teresa Galiano², Viviana Obando Bravo³, Gloria Castro⁴, Carlos Alberto Castro⁵

¹Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Mayor - Mederi. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. ²Gastroenterología. Clínica de Marly. IPS María Teresa Galiano Servimed S.A.S. Bogotá, Colombia. ³Centro de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. San Juan de Pasto, Colombia. ⁴Megalabs Colombia. Colombia. Bogotá, Colombia. ⁵Epidemiología clínica. SIES Consultores SAS, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: C.A. Castro (siesconsultoressas@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023; 4(1): 3-9

Resumen

Introducción. Dentro de las alternativas para el tratamiento del síndrome de intestino irritable se han propuesto los probióticos, que contribuyen al control del dolor y de la distensión abdominal. La presente investigación se realizó con el objetivo de evaluar el efecto clínico y la seguridad de un probiótico multicepa en pacientes colombianos con síndrome de intestino irritable.

Métodos. Se realizó un estudio observacional de antes y después, basado en los registros de 80 pacientes con síndrome de intestino irritable a quienes su médico les prescribió probiótico multicepa durante ocho semanas. Se comparó el puntaje de severidad de los síntomas del síndrome de intestino irritable (IBSSS), basal con el puntaje final. Se describieron los eventos adversos reportados.

Resultados. El promedio de edad de los pacientes fue de 47,7 años (DS: 17,2 años), y el 65% eran mujeres (52/80). El 20% de los pacientes cursaban con diarrea, el 40% con estreñimiento y el 40% con cuadro mixto. El tiempo promedio de evolución del cuadro actual fue de 41 días (DS: 48 días). El promedio basal de IBSSS fue de 308,9 puntos (IC95%: 291,9-325,8). El promedio final fue de 78,4 puntos (IC95%: 55,4-101,4). La diferencia de medias fue de 230,5 puntos (IC95%: 205,4-255,6; valor p: 0,000). Se registraron 11 eventos adversos leves, posiblemente asociados a la terapia.

Conclusiones. En pacientes con síndrome de intestino irritable, los probióticos multicepa, administrados por 8 semanas, son seguros y producen una mejora significativa de los síntomas, como el dolor y la distensión abdominal.

Palabras clave: Síndrome del colon irritable; Probióticos; Suplementos dietéticos; Resultado del tratamiento; Seguridad.

Abstract

Introduction. Probiotics have been proposed among the alternatives for the treatment of irritable bowel syndrome. The aim of this study was to evaluate the clinical effect and safety of a multi strain probiotic in Colombian patients with irritable bowel syndrome.

Methods. An observational before-and-after study was carried out, based on the records of 80 patients with irritable bowel syndrome to whom their treating physician prescribed multi strain probiotic for eight weeks. They were evaluated using the Irritable Bowel Syndrome Severity Score (IBSSS), comparing the baseline score with the final score. Reported adverse events were described.

Results. The mean age was 47.7 years (SD: 17.2 years), and 65% were women (52/80). Twenty percent of patients had diarrhea, 40% constipation and 40% mixed symptoms.

The average time of evolution of the current condition was 41 days (SD: 48 days). The baseline mean of IBSSS was 308.9 points (95% CI: 291.9-325.8). The final average was 78.4 points (95% CI: 55.4-101.4). The mean difference was 230.5 points (95% CI: 205.4-255.6; p-value: 0.000). Eleven mild adverse events were recorded, possibly associated with therapy.

Conclusions. In patients with irritable bowel syndrome, multi-strain probiotics, given for 8 weeks, are safe and produce a significant improvement in symptoms, such as pain and bloating.

Keywords: Irritable bowel syndrome; Probiotics; Dietary supplements; Treatment outcome; Safety.

Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII), es uno de los trastornos del eje intestino cerebro más recurrentes a nivel mundial, que de acuerdo con algunas estimaciones puede afectar a cerca del 11% de la población⁽¹⁾, con una prevalencia en las mujeres del 14%, mientras que en los hombres suele ser más baja, con cifras que rondan el 9%⁽²⁾. Esta condición se manifiesta en adultos económicamente activos, con una aparición de los primeros síntomas antes de los 35 años^(3,4) y en quienes conduce a un bajo desempeño, ausentismo laboral⁽⁴⁻⁶⁾ y afectaciones importantes en términos de calidad de vida⁽⁷⁾. En el contexto norteamericano, el SII es responsable de más del 30% de las consultas de gastroenterología, generando costos de aproximadamente 33 billones de dólares anuales, por lo cual es considerado un problema de salud pública⁽³⁻⁵⁾.

El SII cursa con un amplio espectro de presentaciones clínicas⁽⁴⁾, dentro de las que el dolor es un síntoma cardinal, por lo cual el manejo se orienta a su control, sumado a un conjunto de recomendaciones en la dieta y en el estilo de vida^(3,8). Dentro de las alternativas terapéuticas disponibles, están los probióticos, los cuales a través de mecanismos como la restauración de la microbiota⁽⁹⁾, su capacidad de interferir en el proceso de adhesión y crecimiento de patógenos y su papel inmunomodulador, contribuyen a la normalización de la permeabilidad intestinal y mejoran su función de barrera inmune⁽⁴⁾, lo cual se traduce clínicamente en el control del dolor, la distensión abdominal, la flatulencia y la diarrea. La eficacia de los probióticos ha sido evaluada en diferentes ensayos clínicos⁽¹⁰⁻¹³⁾, y una revisión sistemática que incluyó once estudios, concluyó que existe una tendencia en la mejoría de los síntomas de los pacientes con SII que reciben tratamiento con suplementos de probióticos multicepa.

En Colombia, se encuentra disponible para el tratamiento de los pacientes con SII un probiótico soluble que aporta siete cepas bacterianas, sin embargo, no existe evidencia local que haya permitido corroborar los resultados clínicos de esta terapia; por este motivo se realizó la presente investigación con

el objetivo de evaluar en condiciones de la vida real, el efecto clínico y la seguridad de este probiótico multicepa en una cohorte de pacientes colombianos con diagnóstico de SII.

Materiales y métodos

Diseño

Se realizó un estudio observacional de antes y después, basado en los registros clínicos de una muestra de pacientes con SII a quienes su médico tratante les prescribió probiótico multicepa.

Participantes

Entre los meses de mayo y agosto del 2020, de la consulta externa de dos médicos gastroenterólogos, se identificaron los registros de pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con SII según los criterios de Roma IV⁽¹⁴⁾, y que hubieran sido tratados con probiótico multicepa. No se incluyeron en esta investigación casos que tuvieran una prescripción concomitante de rifaximina o que la hubieran tomado en un lapso previo menor a 15 días. De cada sujeto se documentó el estado clínico basal al momento de la consulta inicial y se registró el seguimiento luego de 8 semanas de tratamiento con probiótico multicepa.

Variables de interés

De cada paciente se registraron sus datos sociodemográficos (edad y sexo), el tiempo de evolución de los síntomas del cuadro actual, el tiempo desde el momento en el que fueron diagnosticados con SII, el espectro del SII a la fecha de atención (diarrea, estreñimiento, mixto o no clasificado) y el uso de tratamiento concomitante. Para establecer el índice de severidad de los síntomas asociados con el SII, se utilizó el puntaje de severidad de los síntomas del síndrome de intestino irritable (IBSSS: *Irritable Bowel Syndrome Severity Score*). Esta escala permite clasificar a los pacientes en función de la severidad de la condición y al mismo tiempo es útil para monitorear la evolución clínica de la enfermedad⁽¹⁵⁾. Consta de 5 preguntas, dos de ellas relacionadas con el dolor abdominal caracterizando su intensidad a través de una escala visual análoga (EVA) y su frecuencia medida en días. La tercera pregunta indaga sobre la distensión abdominal (EVA), la cuarta, evalúa la satisfacción del paciente con su hábito intestinal (EVA), y la quinta corresponde al impacto de la enfermedad en las actividades de la vida diaria. Las preguntas se refieren a los últimos 10 días y a cada una se le otorga un puntaje que va de 0 a 100. El puntaje final se calculó como la suma de los puntajes de todas las respuestas, con valores posibles entre 0 y 500. De acuerdo con la validación original una puntuación total menor a 75 indica sujetos sin enfermedad o en remisión; entre 75 y 175 corresponde a enfermedad leve; entre 175 y 300 enfermedad moderada, y mayor a 300 enfermedad grave^(15,16).

La adherencia al medicamento se evaluó por medio de la escala de Morisky-Green, validado al español⁽¹⁷⁾. Este instrumento consta de cuatro preguntas en las que se interroga al paciente si olvidó tomar alguna vez el medicamento, si lo toma a la hora indicada, si lo deja de tomar al sentirse bien y si lo deja de tomar cuando no le sienta bien. Si las cuatro respuestas fueron correctas, se consideró que el paciente fue adherente (respuestas correctas: No/Sí/No/No)⁽¹⁸⁾. Finalmente se registró la ocurrencia de eventos adversos reportados por el paciente durante el seguimiento y si estos habían sido responsables de interrupciones en el tratamiento.

Terapia evaluada

Los pacientes recibieron una prescripción de un probiótico soluble multicepa, disponible en Colombia, con una concentración de 1×10^9 UFC, distribuidas en las siguientes cepas: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, y *Streptococcus thermophilus*. La posología recomendada fue de 1 sachet diario disuelto en agua, después de la comida principal para una dosis de 1×10^9 UFC por día.

Análisis estadístico

Según la distribución de los datos, las variables cuantitativas se describieron utilizando el promedio y la desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). Para el caso de las variables cualitativas, se emplearon las frecuencias absolutas y relativas.

Para cada uno de los componentes del IBSSS se calcularon los estadísticos descriptivos de la evaluación inicial y final. Dado que la diferencia entre el puntaje basal y el puntaje final del IBSSS presentó distribución normal (evaluación basada en la prueba de Shapiro Wilk), la comparación del puntaje global y de cada dominio se hizo a través de la prueba T de Student para datos emparejados, sobre una hipótesis nula de diferencia de promedios igual a 0. Para la variable IBSSS categorizada según la severidad, se describieron las frecuencias absolutas y relativas, para cada nivel antes y después del tratamiento. Se estimó la incidencia acumulada de mejoría completa del dolor, y de remisión de la enfermedad, cada una con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Se realizó un análisis de subgrupos, comparando la diferencia de promedios de IBSSS entre los tipos clínicos de SII (diarrea, estreñimiento y mixto), aplicando la prueba de ANOVA de una vía. Los análisis se hicieron a dos colas y se consideró un hallazgo significativo desde el punto de vista estadístico cuando el valor p fue menor a 0,05.

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se tuvieron en cuenta los siguientes supuestos: una reducción esperada del IBSSS en pacientes tratados con probióticos de 63 puntos

(DS: 87), de acuerdo con lo reportado en el estudio de Sisson y colaboradores⁽¹⁹⁾; un poder del 80%, un valor alfa del 5%, y un porcentaje del 10% de pérdidas potenciales en el seguimiento. Con base en estos argumentos, el cálculo estimado fue de 80 pacientes.

Aspectos éticos

Este estudio se realizó respetando los principios éticos de la Declaración de Helsinki (2013), el Informe Belmont y la Resolución 08430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. En Colombia, el probiótico multicepa tiene aprobación por parte de la entidad regulatoria y hace parte de las opciones terapéuticas para pacientes con cuadros de disbiosis intestinal. Por ser un estudio de índole retrospectivo, basado en datos de la historia clínica, fue catalogado como una investigación sin riesgo, y fue aprobado por el Comité de Ética Independiente de la Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José.

Resultados

Características generales de los pacientes evaluados

Se incluyeron datos de 80 pacientes y la información de seguimiento estuvo disponible para 78 de ellos. Los dos pacientes que no completaron el seguimiento reportaron que no habían acudido al control con su médico por mejoría de los síntomas. Los análisis basales y de seguimiento se presentan sobre el total de 80 pacientes asumiendo el peor escenario para los dos pacientes perdidos (cero puntos de mejoría en el puntaje final).

Los pacientes estaban en un rango de edad entre los 21 y los 84 años, con un promedio de 47,7 años (DS: 17,2 años), y de ellos el 65% eran mujeres (52/80).

La distribución por tipos de SII fue de 32 pacientes con estreñimiento (40%), 32 con cuadro mixto (40%), y 16 con diarrea (20%). El tiempo de evolución de la enfermedad osciló entre los 180 días y los 15 años, con un promedio de 2,6 años (DS: 2,5 años). En cuanto a la evolución del cuadro actual, los valores oscilaron entre 2 y 360 días, con un promedio de 41 días (DS: 48 días). Al momento de la consulta inicial, 18 pacientes reportaron algún tipo de tratamiento concomitante (22,5%), de los cuales el 94% (17/18) correspondieron a medicamentos antiespasmódicos, y un paciente reportó el uso de laxante (PEG). En 12 pacientes se documentó un tratamiento previo con rifaximina, en todos los casos en un episodio de agudización anterior y no relacionado con el episodio actual.

IBSSS basal y luego de ocho semanas de tratamiento

El promedio basal de IBSSS fue de 308,9 puntos (IC95%: 291,9-325,8), mientras que el promedio final fue de 78,4 puntos (IC95%: 55,4-101,4). La diferencia de medias fue

Tabla 1. IBSSS antes y después del tratamiento.

Parámetro ^A	Antes			Después			Diferencia de promedios		
	Prom ^B	DS ^C	IC95% ^D	Prom ^B	DS ^C	IC95% ^D	Dif ^E	IC95% ^D	Valor p ^F
Dolor abdominal (0 a 100) ^G	56,5	18,8	52,3-60,7	11,8	23,1	6,7-16,9	44,7	38,7-50,7	0,000
Número de días con dolor	8,2	2,4	7,7-8,7	1,2	2,4	0,7-1,7	7,0	6,25-7,7	0,000
Distensión abdominal (0 a 100) ^G	62,6	20,4	58,1-67,1	13,4	23,9	8,2-18,9	49,1	43,3-54,8	0,000
Satisfacción hábito intestinal (0 a 100) ^G	48,2	28,2	41,9-54,5	23,6	32,6	16,4-30,9	24,6	15,5-33,8	0,000
Afectación de la vida en general (0 a 100) ^G	59,4	23,7	54,1-64,6	17,2	26,7	11,3-23,2	42,1	35,7-48,5	0,000
IBSSS (0 A 500) ^H	308,9	76	291,9-325,8	78,4	103,4	55,4-101,4	230,5	205,4-255,6	0,000
IBSSS-Diarrea (n= 16)	324,9	78,9	282,9-366,9	44,7	93,8	5,2-94,6	280,2	214,7-345,9	0,000
IBSSS-Estreñimiento (n= 32)	320,7	80,6	291,7-349,8	87,6	90,6	54,9-120,4	233,1	199,1-266,9	0,000
IBSSS-Mixto (n= 32)	289,1	67,5	264,7-313,4	85,9	118,6	43,2-128,7	203,1	160,3-245,9	0,000

^AValores para los últimos 10 días. ^BPromedio. ^CDesviación estándar. ^DIntervalo de confianza del 95%. ^EDiferencia de promedios. ^FPrueba T pareada. ^GPeor resultado 100. ^HPeor resultado 500. IBSSS: Irritable Bowel Syndrome Severity Score - puntaje de severidad de los síntomas del síndrome de intestino irritable.

de 230,5 puntos (IC95%: 205,4-255,6; valor p: 0,000). Las comparaciones de los puntajes promedio para cada dominio y la comparación global se presentan en la tabla 1.

Durante la medición basal 42 pacientes fueron clasificados con IBSSS grave (52,5%), 36 como IBSSS moderado (45%) y 2 en categoría leve (2,5%). Al final del seguimiento, solamente 3 pacientes se encontraban en categoría grave (3,8%), 7 en moderado (9%) y 20 en categoría leve (25,6%). La incidencia de remisión fue del 60% (IC95%: 48-71%).

En cuanto al comportamiento específico de los dos síntomas cardinales que afectan a estos pacientes, tenemos que al momento de la consulta inicial el 100% de los pacientes reportaron algún grado de dolor y de distensión abdominal. Luego de ocho semanas de tratamiento, el dolor se controló completamente en 60 pacientes y la distensión desapareció en 58, para una incidencia acumulada de mejoría completa del dolor del 75% (IC95%: 64-84%) y del 72,5% para el control total de la distensión (IC95%: 61,4-81,9%).

En la medición basal el 100% de los pacientes reportaron algún grado de afectación de su vida en general, mientras que en la medición final ese nivel de afectación fue reportado por 32 pacientes (40%; IC95: 29-51%). En cuanto al nivel de satisfacción con el hábito intestinal, durante la evaluación inicial solo un paciente, reportó estar completamente satisfecho (1,25%) en contraste con la evaluación realizada a las ocho semanas, en la que 46 pacientes reportaron total satisfacción con su hábito intestinal (57,5%; IC95%: 46-68%).

IBSSS por tipo de SII

El puntaje promedio basal de IBSSS para los casos con el subtipo de diarrea fue 324,9 puntos; para los pacientes con estreñimiento fue de 320,7, y para el subtipo mixto fue de 289,1 puntos. La reducción promedio fue de 280,2 puntos para los pacientes con diarrea, de 233,1 puntos para el subtipo de estreñimiento y de 203,1 puntos para los pacientes con SII-mixto. En todos los grupos la diferencia fue estadísticamente significativa entre el puntaje basal y el puntaje final. En cuanto a la comparación de las diferencias de promedios entre los tres subtipos de SII, no se establecieron diferencias significativas (ANOVA; valor p: 0,098). El detalle de las comparaciones por subtipo se presenta en la tabla 1.

Adherencia al tratamiento

El 80% de los pacientes nunca olvidaron tomar el medicamento (n= 64) y el 86,2% siempre tomó su tratamiento a la hora indicada por el médico (n= 69). Seis pacientes decidieron abandonar el tratamiento por sentirse bien (7,5%), mientras que nueve pacientes le atribuyeron la suspensión del tratamiento a un evento adverso (11,2%). De acuerdo con la escala de Morisky Green, 50 pacientes fueron adherentes a la terapia (62,5%; IC95%: 50,9-73,1%).

Eventos adversos

En total se registraron 11 eventos adversos (13,8%), todos catalogados como leves. Seis de estos pacientes no suspendie-

Tabla 2. Distribución de eventos adversos.

Evento adverso	No suspendió (n= 6; 7,5%)		Suspensión temporal (n= 1; 1,2%)		Suspensión definitiva (n= 4; 5%)		Total (n= 11; 13,8%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
DAF	2	33	1	100	2	50	5	45
Constipación-tenesmo	4	67	0	0	0	0	4	36
Epigastralgia	0	0	0	0	1	25	1	9
Borborismos	0	0	0	0	1	25	1	9
Total	6	100	1	100	4	100	11	100

DAF: *Distensión abdominal y flatulencia*

ron su tratamiento, un caso lo suspendió temporalmente y cuatro lo suspendieron definitivamente. La causalidad de los eventos fue evaluada con el algoritmo de Naranjo, y todos fueron catalogados como “posibles”. El detalle de los eventos adversos se presenta en la tabla 2.

Discusión

Los resultados de este estudio de vida real permitieron documentar el efecto clínico y la seguridad de un probiótico multicepa, para el tratamiento de los pacientes con SII. El hallazgo más relevante corresponde al control absoluto de los síntomas, con un excelente perfil de seguridad en dos terceras partes de la muestra. Los resultados de esta investigación son consistentes con los hallazgos descritos en diferentes ensayos clínicos^(10-12,20) y han sido corroborados en diferentes revisiones sistemáticas. Ford y colaboradores en su revisión sistemática documentaron un efecto clínico favorable sobre los síntomas del SII, enfatizando una mayor efectividad al utilizar probióticos de múltiples cepas⁽²¹⁾. En el año 2019 Dale y colaboradores publicaron una revisión sistemática que incluyó los resultados de once ensayos clínicos. En siete de los estudios incluidos se informó que la suplementación con probióticos en pacientes con SII mejoró significativamente los síntomas comparado con placebo. Adicionalmente, los autores concluyeron que, al comparar los estudios de probióticos de cepa múltiple versus cepa única, los primeros parecen ser superiores para el control de los síntomas del SII⁽⁹⁾.

Es importante mencionar que los probióticos evaluados en los diferentes ensayos son diferentes entre sí, en términos de combinaciones de cepas y cantidad^(13,19,22,23). Entre los estudios que han evaluado múltiples cepas, existe una amplia variedad, sin embargo, las dos familias presentes en los trabajos que han mostrado resultados favorables son las *Lactobacillaceae* y las *Bifidobacteriaceae*^(11-13,24), ambas presentes en el probiótico multicepa. La importancia de estas cepas se basa en los hallazgos de estudios previos en los que se ha podido documentar una falla en la regulación del volumen de lactobacilos en pacientes con SII comparados con sujetos

sanos^(25,26), y en cuanto las bifidobacterias se ha encontrado una marcada reducción en las heces de estos pacientes^(27,28). Este conocimiento previo, es consistente con el efecto clínico que demostró en la cohorte de pacientes estudiada en la presente investigación.

La duración de los tratamientos descritos en la literatura oscila entre 4 y 12 semanas⁽⁹⁾, rango que contiene el tiempo de tratamiento prescrito a los pacientes de nuestro trabajo. Vale la pena destacar que, en la revisión sistemática de Dale y colaboradores, los estudios que demostraron la efectividad de los probióticos fueron aquellos en los que el tratamiento fue administrado por un período de ocho semanas o más.

De acuerdo con nuestros resultados, el probiótico multicepa mostró ser efectivo para el control de los síntomas en pacientes con SII con diferentes presentaciones clínicas (estreñimiento, diarrea o mixto). A pesar de que estos resultados presentan una tendencia a producir un mayor efecto entre los pacientes con diarrea, no fue posible establecer una diferencia significativa en los efectos entre estos tres tipos clínicos, probablemente por un número de pacientes inferior al requerido para este análisis de subgrupos. Otros estudios, como los reportados por Pineton y colaboradores, no pudieron establecer diferencias en el efecto clínico de los probióticos entre los diferentes tipos de pacientes con SII⁽²⁹⁾. Consideramos que, dada la tendencia observada en nuestros hallazgos, se hace necesario realizar un estudio posterior diseñado para comparar el efecto de los probióticos entre los diferentes tipos de SII.

Uno de los dominios del IBSSS, indaga sobre el nivel de afectación de la vida en general, el cual podría ser considerado un estimador de calidad de vida. Nuestros resultados fueron significativos para este desenlace y vale la pena destacar que, al inicio de la terapia, todos los pacientes de la cohorte reportaron algún nivel de afectación de su vida en general, mientras que, a las ocho semanas de tratamiento, el 60% de los pacientes reportaron un valor de cero puntos para esta pregunta (peor puntaje posible: 100). Este hallazgo va en la misma dirección de lo reportado por Le Morvan de Sequeira

y colaboradores, quienes en su revisión sistemática encontraron una diferencia significativa en la mejoría de calidad de vida de los pacientes con SII tratados con probióticos (30).

Además del adecuado desempeño del probiótico multicepa en el control de los síntomas clínicos, es importante mencionar que, en esta cohorte de pacientes tratada durante ocho semanas, solo se documentaron 11 eventos adversos leves, y según el algoritmo de naranjo, todos fueron clasificados como “posibles”, lo cual significa que el evento adverso reportado, podría ser simplemente el síntoma manifiesto del SII en la mayoría de los casos. En el 2020, Li y colaboradores publicaron una revisión sistemática en la que se evaluó la seguridad de los probióticos en pacientes con SII⁽³¹⁾, en 40 estudios. En 14 de ellos no reportaron eventos adversos, y en el metanálisis no detectaron diferencias en los eventos adversos de los probióticos comparados con el placebo (RR: 1,06; IC95%: 0,92-1,23). En esta revisión los autores concluyen que los probióticos son efectivos y seguros para el tratamiento de los pacientes con SII, hallazgos que han sido corroborados en nuestro trabajo.

El valor de los resultados obtenidos en la presente investigación radica en que se ha podido verificar la consistencia de los hallazgos previamente descritos para los probióticos multicepa.

A pesar de las ventajas ampliamente descritas en los ensayos clínicos, en años recientes se ha planteado la necesidad de contar con evidencia del mundo real, a partir de la cual se documente el desempeño clínico y la seguridad de las terapias en condiciones propias de la práctica médica diaria⁽³²⁾. No obstante, estas ventajas, es importante anotar que esta investigación por tratarse de un estudio observacional es susceptible de los sesgos característicos de este tipo de diseño, y adicionalmente se ha visto la necesidad de adelantar estudios complementarios que con un tamaño de muestra suficiente puedan evaluar el efecto de los probióticos entre los diferentes tipos clínicos del SII.

Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos en esta muestra de pacientes, se documentó que los probióticos multicepa, en un lapso de 8 semanas, producen una mejora significativa del cuadro clínico del SII incluyendo la reducción del dolor, la distensión abdominal, la afectación de la vida en general y mejorando el hábito intestinal. Adicionalmente, se trata de una terapia que ha demostrado tener un excelente perfil de seguridad.

Declaración de autoría

Guillermo Sánchez Vanegas, María Teresa Galiano y Carlos Alberto Castro contribuyeron igualmente a la concepción de la investigación; Guillermo Sánchez Vanegas contribuyó con el diseño de la investigación; María Teresa Galiano y

Carlos Castro, hicieron aportes igualitarios para ajustar el diseño propuesto. Viviano Obando y María Teresa Galiano, contribuyeron con la adquisición de los datos. Guillermo Sánchez Vanegas realizó el análisis de los datos. María Teresa Galiano, Viviana Obando y Carlos Alberto Castro revisaron los resultados y contribuyeron a la interpretación de los datos; Guillermo Sánchez Vanegas redactó el manuscrito. Todos los autores revisaron el manuscrito, acuerdan ser plenamente responsables de garantizar la integridad y precisión del trabajo, y leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Conflicto de intereses

Gloria Castro forma parte de Megalabs Colombia.

Fuentes de financiación

La presente investigación fue financiada por un grant académico otorgado por Megalabs Colombia SAS.

Bibliografía

1. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(7): 712-21.e4.
2. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(7): 991-1000.
3. Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A, Lipiński M, Małecka-Panas E, Reguła J, et al. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome: In memory of Professor Witold Bartnik. *Prz Gastroenterol*. 2018; 13(4): 259-88.
4. Soares RL. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(34): 12144-60.
5. Alvarado J, Otero W, Santos MAJ, Roa PA, Puentes GA, Jiménez AM, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de intestino irritable en población adulta. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2015; 30(1): 43-56.
6. Frändemark Å, Törnblom H, Jakobsson S, Simrén M. Work productivity and activity impairment in irritable bowel syndrome (IBS): A multifaceted problem. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(10): 1540-9.
7. Kopczyńska M, Mokros Ł, Pietras T, Małecka-Panas E. Quality of life and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol*. 2018; 13(2): 102-8.
8. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116(1): 17-44.
9. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA. Probiotics in irritable bowel syndrome: An up-to-date systematic review. *Nutrients*. 2019; 11(9): 2048.
10. Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, Sivakumar A, Ali F, Pande A, et al. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: a double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. *Nutr J*. 2016; 15: 21.
11. Hod K, Sperber AD, Ron Y, Boaz M, Dickman R, Berliner S, et al. A double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of a probiotic mixture on symptoms and inflammatory markers in women with diarrhea-predominant IBS. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29(7): e13037.
12. Ishaque SM, Khosruzzaman SM, Ahmed DS, Sah MP. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2018; 18(1): 71.

13. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med.* 2014; 17(7): 466-70.
14. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *Journal of clinical medicine.* 2017; 6(11): 99.
15. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11(2): 395-402.
16. Almansa C, García-Sánchez R, Barceló M, Díaz-Rubio M, Rey E. Translation, cultural adaptation and validation of a Spanish version of the Irritable Bowel Syndrome Severity Score. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011; 103: 612-8.
17. Val Jiménez A, Amorós Ballesteros G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromà M. Descriptive study of patient compliance in pharmacologic antihypertensive treatment and validation of the Morisky and Green test. *Aten Primaria.* 1992; 10(5): 767-70.
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24(1): 67-74.
19. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome—a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(1): 51-62.
20. Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, Männikkö S, Taalikka M, Tennilä J, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(48): 10631-42.
21. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(10): 1547-61; quiz 6, 62.
22. Ludidi S, Jonkers DM, Koning CJ, Kruimel JW, Mulder L, van der Vaart IB, et al. Randomized clinical trial on the effect of a multispecies probiotic on visceroperception in hypersensitive IBS patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26(5): 705-14.
23. Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Sandionigi A, La Ferla B, Schiano I, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: The Efficacy of Multispecies Probiotic Supplementation in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome Associated with Constipation. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 4740907.
24. Wong RK, Yang C, Song GH, Wong J, Ho KY. Melatonin regulation as a possible mechanism for probiotic (VSL#3) in irritable bowel syndrome: a randomized double-blinded placebo study. *Dig Dis Sci.* 2015; 60(1): 186-94.
25. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22(5): 512-9, e114-5.
26. Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F, Fesce E, Poli G. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica.* 1982; 5(3): 185-94.
27. Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(23): 2887-92.
28. Malinen E, Krogus-Kurikka L, Lyra A, Nikkilä J, Jääskeläinen A, Rinttilä T, et al. Association of symptoms with gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(36): 4532-40.
29. Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A, Cazaubiel M, Pelerin F, Justen P, et al. A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease.* 2015; 47(2): 119-24.
30. Le Morvan de Sequeira C, Kaeber M, Cekin SE, Enck P, Mack I. The Effect of probiotics on quality of life, depression and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(16): 3497.
31. Li B, Liang L, Deng H, Guo J, Shu H, Zhang L. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 332.
32. Suvarna VR. Real world evidence (RWE) - Are we (RWE) ready? *Perspect Clin Res.* 2018; 9(2): 61-3.

Isoflavonas de soja, microbiota intestinal, equol y salud

Baltasar Mayo^{1,2}, Susana Delgado^{1,2}, Ana Belén Flórez^{1,2}, Lucía Guadamuro¹,
Lucía Vázquez^{1,2}, Javier Rodríguez^{1,2}

¹Departamento de Microbiología y Bioquímica, Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Villaviciosa, Asturias. ²Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo, Asturias.

Correspondencia: B. Mayo (baltasar.mayo@ipla.csic.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):10-16

Resumen

En los últimos años nuestro grupo ha venido estudiando diversos aspectos de las relaciones que existen entre las isoflavonas de la soja y la microbiota intestinal, incluyendo la producción de equol. Estas relaciones pueden ser de gran importancia por las implicaciones sobre la salud que se atribuyen a las isoflavonas y sus metabolitos; en particular para reducir la sintomatología asociada a la menopausia en la mujer. Las isoflavonas de la soja son polifenoles que pudieran modular las poblaciones microbianas intestinales promoviendo el desarrollo de organismos beneficiosos o inhibiendo el de patógenos, dando lugar a un efecto neto beneficioso para la salud. Por otra parte, las isoflavonas se metabolizan en el intestino por constituyentes minoritarios de la microbiota, generando compuestos inactivos o compuestos más activos, como el equol. El equol es un metabolito bacteriano que se produce a partir de la daidzeína en el intestino de algunas personas (25-50%). Es el compuesto derivado de las isoflavonas con mayor actividad estrogénica y antioxidante, mecanismos a través de los que se cree que promueve sus efectos beneficiosos en el organismo. Los conocimientos adquiridos en los últimos años en el eje isoflavonas-microbiota-equol han contribuido a desentrañar las complejas interacciones entre isoflavonas y microbiota y sientan las bases para promover la formación de equol endógeno y explorar su futura producción biotecnológica. En último término, el conocimiento podría utilizarse para extender los efectos beneficiosos

asociados al consumo de soja o la ingesta de concentrados de isoflavonas a las mujeres menopaúsicas y a la población en general, con independencia de los taxones bacterianos que cada persona alberga en su intestino.

Abstract

In the last decade, our group has been studying various aspects of the relationship between soy isoflavones and the intestinal microbiota, including equol production. These relationships might be of great interest due to the implications attributed to isoflavones and their metabolites on health; in particular, to reduce menopause associated symptoms in women. Soy isoflavones are polyphenols that could modulate intestinal microbial populations, promoting the development of beneficial organisms or inhibiting pathogens, leading to a net beneficial effect on health. On the other hand, isoflavones are metabolized in the intestine by constituents of the microbiota, generating inactive or more active compounds, such as equol. Equol is a bacterial metabolite produced from daidzein in the intestine of only certain people (25-50%) and is the isoflavone-derived compound with the highest estrogenic and antioxidant activity, mechanisms through which it is believed to promote its physiological effects. The insights gained in recent years on the isoflavone-microbiota-equol axis have contributed to unravelling the complex interactions between isoflavones and microbiota laying down

the foundations to promote endogenous equol formation, as well as to explore its future biotechnological production. Ultimately, the knowledge could be used to extend the beneficial effects associated with soy consumption or the intake of isoflavone concentrates to menopausal women and the general population, regardless of the bacterial taxa that each person harbours in their intestine.

Soja y salud

La ingesta regular de soja por las poblaciones asiáticas se relaciona epidemiológicamente con diversos efectos beneficiosos en la salud humana, entre los que cabe destacar una menor incidencia de enfermedades dependientes de hormonas como la osteoporosis y ciertos tipos de cáncer, o trastornos asociados con el envejecimiento, así como con un menor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares^(1,2). Se relaciona asimismo con una menor incidencia y menor severidad de los síntomas asociados a la menopausia en la mujer^(3,4). Así, las mujeres asiáticas sufren menos sofocos, sudoraciones nocturnas y otros síntomas en comparación con las mujeres occidentales⁽⁵⁾. El consumo de soja se asocia también con un menor riesgo de diversas patologías del hombre⁽⁶⁾ y una mejor salud de la población en general^(1,2). En la literatura científica se pueden encontrar innumerables estudios recientes de meta-análisis sobre diversos efectos beneficiosos de la soja en la salud humana⁽⁷⁻¹⁰⁾. Sin embargo, por el momento, no existe unanimidad científica sobre estos beneficios⁽¹¹⁻¹³⁾, lo que puede ser debido a una falta de eficacia o a elementos de confusión (“confounders”) asociados a las intervenciones experimentales (origen de la soja, concentración de isoflavonas, biodisponibilidad, etc.) y a la población diana (variabilidad individual, modo de vida, dieta, etc.). Resolver estas discrepancias requerirá nuevas investigaciones y datos más concluyentes.

Soja e isoflavonas

La soja contiene muchas sustancias biológicamente activas⁽¹⁴⁾, pero los efectos fisiológicos se atribuyen mayoritariamente a su contenido en isoflavonas^(15,16). La estructura química de las isoflavonas se asemeja a la del 17- β -estradiol, lo que les confiere actividad estrogénica⁽¹⁷⁾. Aunque menos potente que la de las hormonas, esta actividad pudiera influir en la fisiología celular y mediar sus efectos beneficiosos⁽¹⁸⁾. Las isoflavonas muestran también una cierta actividad antiestrogénica⁽¹⁹⁾, de manera que la actividad estrogénica final depende de los niveles circulantes de isoflavonas y hormonas endógenas. Las isoflavonas muestran también una fuerte actividad antioxidante⁽²⁰⁾ y son capaces de inhibir la acción de enzimas involucrados en diversos procesos celulares⁽²¹⁾. Estas propiedades pueden contribuir de forma individual o conjunta a los efectos beneficiosos de estos compuestos. Por el momento, sin embargo, se

desconoce el modo de acción y sus mediadores fisiológicos moleculares⁽¹⁸⁾, lo que imposibilita su empleo racional en medicina y alimentación. No hay unanimidad tampoco sobre la eficacia de la soja ni de diversos concentrados de isoflavonas. En este sentido, la Agencia de Seguridad Alimentaria Europea (EFSA) ha avalado la seguridad de su consumo⁽²²⁾, pero ha refutado por inconsistentes todas las alegaciones funcionales solicitadas⁽²³⁾.

Metabolismo de isoflavonas

Las isoflavonas se encuentran en las plantas unidas a residuos de azúcar u otros compuestos orgánicos⁽²⁴⁾. De esta forma, las isoflavonas mayoritarias de la soja son los glucósidos daidzina, genistina y glicitina. Para ser absorbidos en el intestino, los conjugados azucarados deben hidrolizarse liberando las correspondientes agliconas: daidzeína, genisteína y gliciteína⁽²⁴⁾. Este proceso lo llevan a cabo enzimas celulares y enzimas de la microbiota intestinal. Las agliconas se absorben por difusión pasiva y, en el plasma, se transforman de nuevo en conjugados de ácido glucurónico, sulfato o aminoácidos^(24,25). Parte de las isoflavonas conjugadas se secretan con la bilis y se liberan al intestino delgado donde son desconjugadas de nuevo por enzimas microbianas. Las agliconas se reabsorben y, de este modo, pueden permanecer largo tiempo en el cuerpo a través de la circulación enterohepática⁽²⁶⁾. Cuando llegan al colon, las isoflavonas se metabolizan por enzimas bacterianas dando lugar a compuestos estrogénicamente inactivos o más activos, como ocurre, respectivamente, con la transformación de la daidzeína en *O*-desmetilangolensina⁽²⁷⁾ o en equol⁽²⁸⁾ (Fig. 1). Este último compuesto es el metabolito de las isoflavonas con mayor efecto estrogénico, mayor actividad antioxidante y unas propiedades antiandrogénicas únicas⁽²⁹⁾.

Isoflavonas y microbiota intestinal

La microbiota intestinal forma parte de un ecosistema complejo y dinámico compuesto mayoritariamente por microorganismos con grandes requerimientos nutricionales y estrictas condiciones de anaerobiosis⁽³⁰⁾. Algunos de los efectos beneficiosos para la salud de las isoflavonas podrían producirse a través de la modulación (activación/inhibición) de determinadas poblaciones de la microbiota. Sin embargo, hay pocos estudios sobre los efectos de las isoflavonas en la microbiota en su conjunto o en poblaciones de esta⁽³¹⁻³³⁾. Tras la ingesta, algunos autores han reportado un aumento de poblaciones beneficiosas como las bifidobacterias⁽³²⁾, así como de grupos de clostridios^(32,34). Sin embargo, también se ha observado el efecto contrario o influencias sobre otras poblaciones⁽³⁵⁾. En diversos trabajos efectuados por nuestro grupo⁽³⁶⁻³⁹⁾, si bien hemos detectado grandes variaciones en las comunidades microbianas fecales antes y durante el tratamiento con isoflavonas, no se observaron nunca cambios que pudieran relacionarse de forma directa con las isofla-

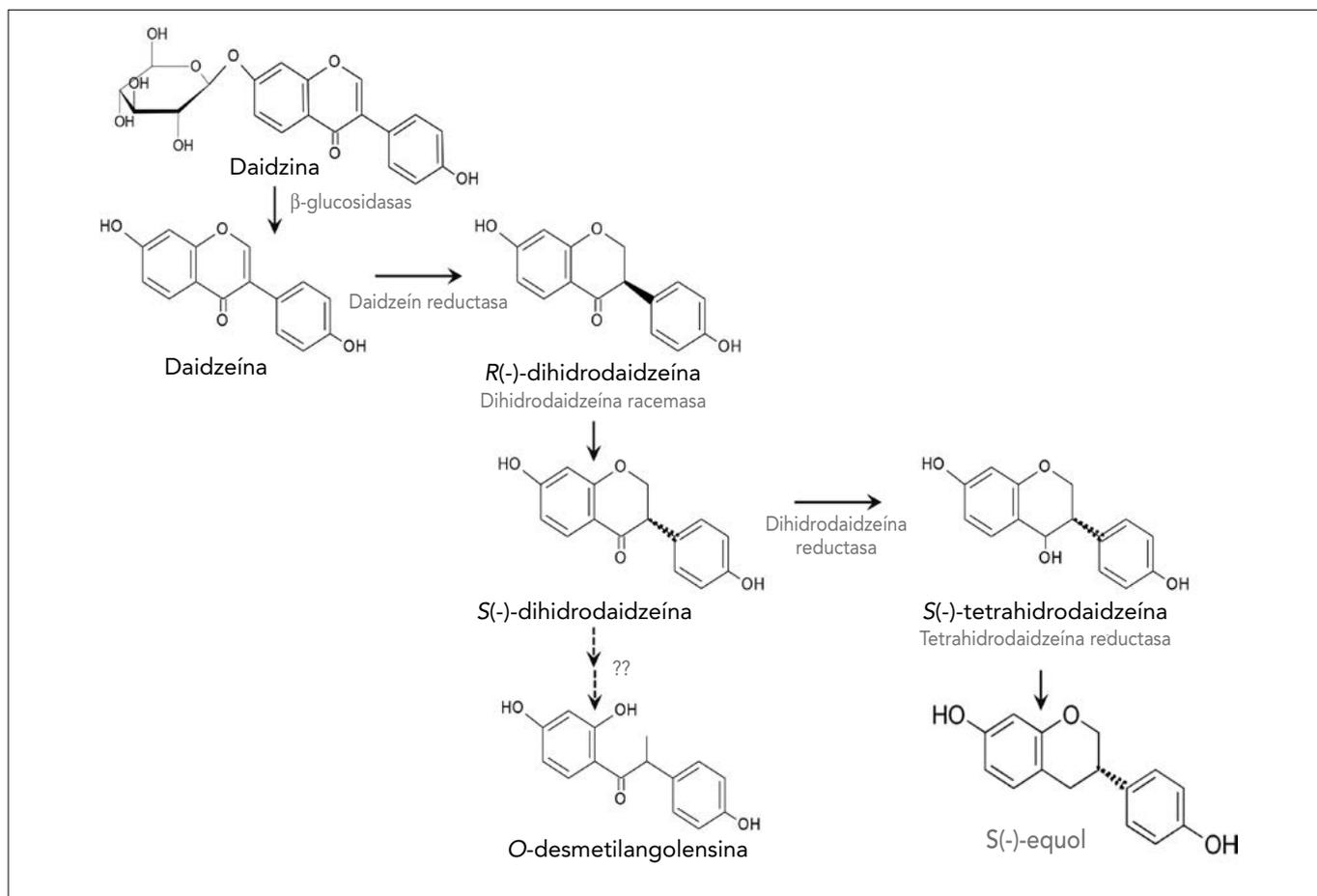


Figura 1. Metabolismo de la isoflavona daidzina por la microbiota intestinal humana y ruta de síntesis de equol.

vonas. Estos resultados inconsistentes pudieran deberse en última instancia a la diversidad cualitativa y cuantitativa de la microbiota intestinal basal de los individuos en estudio^(30,35).

El efecto saludable de las isoflavonas pudiera ser debido a su actividad antimicrobiana sobre ciertas poblaciones intestinales^(40,41), lo que favorecería el mantenimiento de la homeostasis en el intestino y propiciaría un incremento de la producción de compuestos beneficiosos para la salud, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC)^(38,39,42). Estudios de nuestro grupo han mostrado que las isoflavonas y sus metabolitos presentan una reducida actividad antimicrobiana sobre bacterias intestinales, pero podrían influir en la tasa de crecimiento de determinadas comunidades microbianas⁽⁴³⁾. A este respecto, la genisteína y el equol aumentan la tasa de crecimiento de *Lactocaseibacillus rhamnosus* y *Faecalibacterium prausnitzii*, mientras que la genisteína reduce este parámetro en *Slackia equolifaciens* y *Bacteroides fragilis*.

Microbiota intestinal y equol

En respuesta al consumo de soja o daidzeína, todos los animales ensayados son capaces de producir equol^(44,45). Sin embargo, en el hombre, dependiendo de la dieta y la pobla-

ción humana, esta transformación únicamente la producen entre un 20 y un 50% de las personas⁽⁴⁶⁾. Dado que el equol es el metabolito más activo, bien pudiera ser que solo las personas que producen este compuesto sean capaces de beneficiarse en su totalidad del consumo de soja o isoflavonas^(47,48). De hecho, en la actualidad es corriente estratificar la población diana en las intervenciones según su fenotipo: productor o no productor⁽²⁹⁾.

La conversión de daidzeína en equol en el intestino la producen únicamente unas pocas especies bacterianas (Tabla 1). La mayor parte de las cepas productoras aisladas del tracto gastrointestinal de hombres y animales pertenecen a la clase Coriobacteriia y a la familia Eggerthellaceae. Las bacterias de estos grupos constituyen poblaciones minoritarias en el tracto gastrointestinal. Diversos estudios han determinado que el número de bacterias productoras en el intestino humano podría situarse alrededor de 10^4 y 10^5 células por gramo de heces^(38,49); muy lejos de los niveles de las poblaciones mayoritarias ($\approx 10^{10}$ - 10^{11} ufc g⁻¹). Estos resultados ponen de manifiesto el importante papel que determinadas poblaciones intestinales minoritarias pudiera tener en ecosistema intestinal.

Tabla 1. Bacterias de origen intestinal productoras de equol a partir de daidzeína.

Especie	Cepa	Origen
<i>Adlercreutzia equolifaciens</i>	FJC-B9 ^T (=JCM 14793 ^T)	Heces humanas
<i>A. equolifaciens</i> subsp. <i>celatus</i>	do03 ^T (=JCM 14811 ^T)	Ciego de rata
<i>Bifidobacterium breve</i>	ATCC 15700 ^T	Heces humanas
<i>Bifidobacterium longum</i>	BB536	Heces humanas
<i>Catenibacterium</i> spp.	D2	Heces de cerdo
<i>Enteroscipio</i> spp.	YY7918	Heces humanas
<i>Eggerthella</i> spp.	D1	Heces de cerdo
<i>Enterorhabdus mucosicola</i>	Mt1B8 ^{T,a}	Mucosa ileal de ratón
<i>Lactocaseibacillus casei/paracasei</i>	CS2 (JS1)	Heces humanas
<i>Latilactobacillus sakei/graminis</i>	CS3	Heces humanas
<i>Lactobacillus intestinalis</i>	JCM 7548	Heces de rata
<i>Lactococcus garvieae</i>	20-92	Heces humanas
<i>Pediococcus pentosaceus</i>	CS1	Heces humanas
<i>Proteus mirabilis</i>	LH-52	Intestino de rata
<i>Slackia equolifaciens</i>	DZE ^T (JCM 16059 ^T)	Heces humanas
<i>Slackia isoflavoniconvertens</i>	HE8 ^{T,a} (DSM 22006 ^T)	Heces humanas
<i>Slackia</i> spp.	NATTS	Heces humanas

Genética de la producción de equol

A través de los intermediarios dihidrodaidzeína y tetrahidrodaidzeína, la daidzeína se transforma en equol mediante la acción secuencial de tres reductasas, codificadas por los genes *tdr*, *ddr* y *dzr*, y una racemasa que sin ser esencial incrementa la eficiencia de la conversión (Fig. 2). Estos genes se describieron por primera vez en una cepa de origen intestinal de la especie *Lactococcus garvieae*^(50,51). Pronto se determinó que las cepas productoras de equol de otras especies presentan los mismos genes y con una elevada homología, lo que sugiere que comparten un origen evolutivo común⁽⁵²⁾. Análisis informáticos recientes de secuencias genómicas y metagenómicas⁽⁵³⁾, han identificado los genes de producción de equol en organismos no recogidas en la Tabla 1 (una mayoría sin representantes cultivados), de los que, sin embargo, se desconoce su capacidad de producir equol. Durante el consumo de isoflavonas o en cultivos fecales con isoflavonas, el número de copias de *tdr* y *ddr* no aumenta^(36,38), sugiriendo que las isoflavonas no promueven el crecimiento selectivo de las bacterias productoras de equol.

El estudio de la transcripción de 13 genes contiguos del operón de *A. equolifaciens* reveló que, en presencia de daidzeína, su expresión aumenta entre 0,5 a 4,0 unidades logarítmicas dependiendo del gen⁽⁵⁴⁾, por lo que todas las enzimas del clúster podrían estar involucradas en la producción de

equol. Los genes cuya expresión se incrementa más en presencia del precursor son los genes esenciales: *tdr*, *ddr* y *dzr*. El análisis transcriptómico reveló también la presencia de cuatro patrones de expresión que coinciden con la posición de cuatro secuencias terminadoras identificadas *in silico* en el operón de *A. equolifaciens* y que están presentes también en otras especies productoras⁽⁵²⁾.

De forma ocasional, los genes de producción de equol se detectan también en muestras fecales de personas no productoras^(38,48,49,55). Esta contradicción entre presencia de genes y no producción de equol podría explicarse por la presencia de genes no funcionales o de genes ortólogos sin actividad sobre daidzeína. En apoyo de la primera hipótesis, el análisis genómico de una cepa de *A. equolifaciens* aislada por nuestro grupo y el de otros genomas de las bases de datos parece indicar que los operones de diversos taxones productores de equol contienen deleciones en uno o más de los genes necesarios para realizar la conversión de daidzeína en equol⁽⁵⁶⁾. Este hecho refuerza resultados obtenidos mediante qPCR^(38,49) y de metagenómica funcional (Vázquez et al., resultados no publicados), que indican que el análisis taxonómico no sirve para predecir el fenotipo productor de equol. Deleciones similares se han reportado en cepas caracterizadas por otros autores⁽⁵⁷⁾, e incluso en genomas ensamblados con datos metagenómicos (GCA_900542605.1), lo que excluye la pérdida de genes

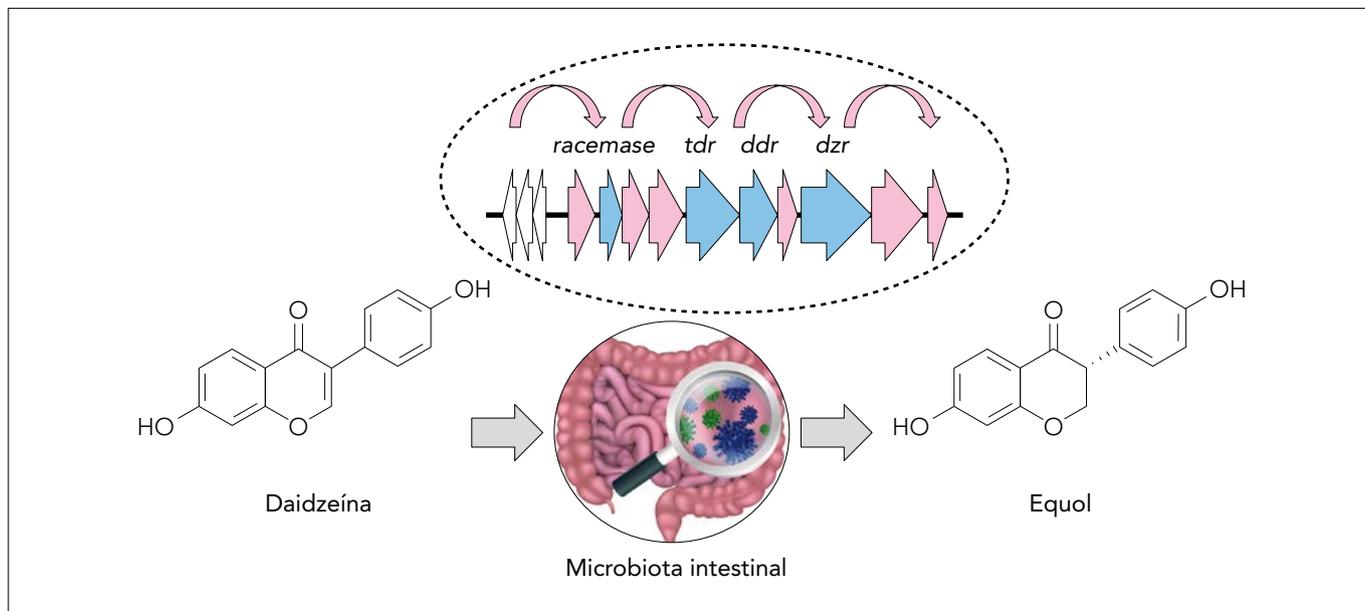


Figura 2. Representación esquemática de la transformación de daidzeína en equol.

durante su manipulación en el laboratorio. La eliminación de genes no esenciales en los organismos del intestino es un proceso reconocido de adaptación a este nicho⁽⁵⁸⁾. Los datos sugieren también que en la actualidad el fenotipo productor de equol no ofrece ventajas a las bacterias productoras en el intestino humano y los genes se encontrarían sometidos a una presión de selección negativa.

Modulación de la producción de equol

La dieta es un factor fundamental en la diversidad y funcionalidad de la microbiota intestinal⁽⁵⁹⁾ y pudiera influir también en la producción de equol. De hecho, factores dietéticos como el almidón resistente, el xilitol o la lactulosa incrementan la producción de equol^(32,60,61), mientras que otros como los fructooligosacáridos parecen reducirla⁽⁶²⁾. Un mayor conocimiento de estos factores podría favorecer el desarrollo de estrategias dietéticas para aumentar la biosíntesis endógena de equol. En este sentido, nuestro grupo evaluó la influencia de dietas ricas en carbohidratos o ricas en proteínas sobre la producción de este bioactivo⁽⁶³⁾. Respecto de una dieta control, la dieta rica en carbohidratos dobló la producción de equol, mientras que la rica en proteínas la disminuyó prácticamente a la mitad. Además, la dieta rica en carbohidratos incrementó también en un 50% la producción de butirato, sin duda, el AGCC que mayor influencia tiene en el mantenimiento de un intestino saludable⁽⁶⁴⁾. Estas dietas, sin embargo, no provocaron cambios importantes en las poblaciones bacterianas dominantes, con la excepción los lactobacilos que aumentaron significativamente su número con todas las dietas y la de *Bacteroides* que se redujo en la dieta rica en carbohidratos⁽⁶³⁾. Tampoco se modificaron sig-

nificativamente los recuentos de las poblaciones productoras de equol ni la de los genes involucrados en su producción.

Otra forma de extender los beneficios del equol a la población general con independencia de los taxones que alberguen en su intestino podría ser la expresión de la maquinaria genética de producción en hospedadores heterólogos de fácil cultivo y manipulación. En este sentido, los genes de producción de equol de diversas especies se han clonado y expresado en hospedadores heterólogos⁽⁵⁰⁻⁵³⁾, lo que facilitará la producción biotecnológica futura y su empleo en el desarrollo de alimentos funcionales. Utilizando esta misma estrategia, nuestro grupo expresó los genes que codifican las reductasas esenciales de *A. equolifaciens* en *Escherichia coli* y diversas bacterias ácido-lácticas⁽⁶⁵⁾. Con las señales de expresión nativas de *A. equolifaciens* los genes se expresaron en *E. coli*, cuyas cepas recombinantes fueron capaces de producir equol a partir de daidzeína, pero no en *Lactocaseibacillus casei* ni en *Lactococcus lactis*.

Conclusiones

En resumen, el interés actual por las isoflavonas ha sido impulsado por estudios epidemiológicos que sugieren que dietas ricas en fitoestrógenos son beneficiosas para la salud humana. Las isoflavonas de la soja y sus metabolitos derivados son estructuralmente similares a los estrógenos y pueden tener algunos de sus efectos fisiológicos. El equol es un metabolito clave derivado de isoflavonas con mayores actividades estrogénicas y antioxidantes, por lo que se considera uno de los compuestos mediadores de los efectos beneficiosos sobre la salud. Hasta el momento, sin embargo, la influencia sobre la salud del estatus productor de equol o la ingesta del

compuesto purificado no se ha podido establecer de manera concluyente. La utilización como probióticos de microorganismos productores de equol y el empleo biotecnológico de la maquinaria genética de su producción posibilitará en un futuro el diseño de intervenciones a gran escala y su uso en alimentación funcional.

Bibliografía

- Nakai S, Fujita M, Kamei Y. Health promotion effects of soy isoflavones. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2020; 66: 502-7.
- Messina M. Soy and health update: Evaluation of the clinical and epidemiologic literature. *Nutrients* 2016; 8: 754.
- Ahsan M, Mallick AK. The effect of soy isoflavones on the menopause rating scale scoring in perimenopausal and postmenopausal women: A pilot study. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11: FC13-16.
- Bolaños R, Del Castillo A, Francia J. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2010; 17: 660-6.
- Bolca S, Bracke M, Depypere H. Soy consumption during menopause. *Facts Views Vis Obgyn*. 2012; 4: 30-7.
- Kurahashi N, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Plasma isoflavones and subsequent risk of prostate cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5923-9.
- Boutas I, Kontogeorgi A, Dimitrakakis C, Kalantaridou SN. Soy isoflavones and breast cancer risk: A meta-analysis. *In Vivo* 2022; 36: 556-62.
- Kanadys W, Barańska A, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Drop B, Malm M, et al. Effects of soy isoflavones on biochemical markers of bone metabolism in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 5346.
- Man B, Cui C, Zhang X, Sugiyama D, Barinas-Mitchell E, Sekikawa A. The effect of soy isoflavones on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr*. 2021; 60: 603-14.
- Namazi N, Saneei P, Larijani B, Esmailzadeh A. Soy product consumption and the risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Food Funct*. 2018; 9: 2576-88.
- Sleiman HK, de Oliveira JM, Langoni de Freitas GB. Isoflavones alter male and female fertility in different development windows. *Biomed Pharmacother*. 2021; 140: 111448.
- Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shimazu T, Inoue M, Tsugane S, et al. Soy and isoflavone consumption and subsequent risk of prostate cancer mortality: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Int J Epidemiol*. 2020; 49: 1553-61.
- Wilunda C, Sawada N, Goto A, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, et al. Soy food and isoflavones are not associated with changes in serum lipids and glycohemoglobin concentrations among Japanese adults: a cohort study. *Eur J Nutr*. 2020; 59: 2075-87.
- Kang J, Badger TM, Ronis MJ, Wu X. Non-isoflavone phytochemicals in soy and their health effects. *J Agric Food Chem*. 2010; 58: 8119-33.
- Smeriglio A, Calderaro A, Denaro M, Laganà G, Bellocco E. Effects of isolated isoflavones intake on health. *Curr Med Chem*. 2019; 26: 5094-107.
- Pilšáková L, Riečanský I, Jagla F. The physiological actions of isoflavone phytoestrogens. *Physiol Res*. 2010; 59: 651-64.
- Vitale DC, Piazza C, Melilli B, Drago F, Salomone S. Isoflavones: estrogenic activity, biological effect and bioavailability. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2013; 38:15-25.
- Hüser S, Guth S, Joost HG, Soukup ST, Köhrle J, Kreienbrock L, et al. Effects of isoflavones on breast tissue and the thyroid hormone system in humans: a comprehensive safety evaluation. *Arch Toxicol*. 2018; 92: 2703-48.
- Qin W, Zhu W, Shi H, Hewett JE, Ruhlen RL, MacDonald RS, et al. Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women. *Nutr Cancer*. 2009; 61: 238-44.
- Choi EJ, Kim GH. The antioxidant activity of daidzein metabolites, O-desmethylangolensin and equol, in HepG2 cells. *Mol Med Reports* 2014; 9: 328-32.
- Ionescu VS, Popa A, Alexandru A, Manole E, Neagu M, Pop S. Dietary Phytoestrogens and Their Metabolites as Epigenetic Modulators with Impact on Human Health. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10: 1893.
- EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food) Scientific opinion on the risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA J*. 2015; 13: 4246.
- EFSA NDA Panel (Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to soy isoflavones and maintenance of bone mineral density (ID 1655) and reduction of vasomotor symptoms associated with menopause (ID 1654, 1704, 2140, 3093, 3154, 3590) (further assessment) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2012; 10: 2847.
- Islam MA, Bekele R, van den Berg JHJ, Kuswanti Y, Thapa O, Soltani S, et al. Deconjugation of soy isoflavone glucuronides needed for estrogenic activity. *Toxicol in Vitro* 2015; 29: 706.
- Franke AA, Lai JF, Halm BM. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of isoflavonoids after soy intake. *Arch Biochem Biophys*. 2014; 559: 24-8.
- Chandrasekharan S, Aglin, A. Pharmacokinetics of dietary isoflavones. *J Steroids Hormonal Sci*. 2013; S12: 1-8.
- Frankenfeld CL. O-desmethylangolensin: the importance of equol's lesser known cousin to human health. *Adv Nutr*. 2014; 2: 317-24.
- Kim M, Kim S, Han J, Wang XL, Song DG, Kim SU. Stereospecific biotransformation of dihydrodaidzein into (3S)-equol by the human intestinal bacterium *Eggerthella* strain julong 732. *Appl Environ Microbiol*. 2009; 75: 3062-8.
- Fatima A, Khan MS, Ahmad MW. Therapeutic potential of equol: A comprehensive review. *Curr Pharm Des*. 2020; 26: 5837-43.
- de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022; 71: 1020-32.
- Nakatsu CH, Armstrong A, Cavijo AP, Martin BR, Barnes S, Weaver CM. Fecal bacterial community changes associated with isoflavone metabolites in postmenopausal women after soy bar consumption. *PLoS ONE* 2014; 9: e108924.
- Bolca S, Possemiers S, Herregat A, Huybrechts I, Heyerick A, De Vriese S, et al. Microbial and dietary factors are associated with the equol producer phenotype in healthy postmenopausal women. *J Nutr*. 2007; 137: 2242-6.
- Clavel T, Fallani M, Lepage P, Levenez F, Mathey J, Rochet V, Sérézat M, et al. Isoflavones and functional foods alter the dominant intestinal microbiota in postmenopausal women. *J Nutr*. 2005; 135: 2786-92.
- Possemiers S, Bolca S, Eeckhaut E, Depypere H, Verstraete W. Metabolism of isoflavones, lignans and prenylfavonoids by intestinal bacteria: Producer phenotyping and relation with intestinal community. *FEMS Microbiol Ecol*. 2007; 61: 372-83.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-30.
- Guadamuro L, Delgado S, Redruello B, Suárez A, Martínez-Cambor P, Flórez AB, et al. Equol status and changes in faecal microbiota in postmenopausal women receiving long-term treatment for menopause symptoms with a soy-isoflavone concentrate. *Front Microbiol*. 2015; 6: 777.
- Guadamuro L, Dohrmann AB, Tebbe CC, Mayo B, Delgado S. Bacterial communities and metabolic activity of faecal cultures from equol producer and non-producer menopausal women under treatment with soy isoflavones. *BMC Microbiol*. 2017; 17: 93.

38. Vázquez L, Guadamuro L, Giganto F, Mayo B, Flórez AB. Development and use of a real-time quantitative PCR method for detecting and quantifying equol-producing bacteria in faecal samples and cultures. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1155.
39. Guadamuro L, Azcárate-Peril MA, Tojo R, Mayo B, Delgado S. Impact of dietary isoflavone supplementation on the fecal microbiota and its metabolites in postmenopausal women. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18: 7939.
40. Hummelova J, Rondevaldova J, Balastikova A, Lapcik O, Kokoska L. The relationship between structure and *in vitro* antibacterial activity of selected isoflavones and their metabolites with special focus on antistaphylococcal effect of demethyltaxasin. *Lett Appl Microbiol.* 2015; 60: 242–7. doi:10.1111/lam.12361.
41. Verdrengh M, Collins LV, Bergin P, Tarkowski A. Phytoestrogen genistein as an anti-staphylococcal agent. *Microbes Infect.* 2004; 6: 86-92.
42. Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes.* 2020; 11: 411-55.
43. Vázquez L, Flórez AB, Guadamuro L, Mayo B. Effect of soy isoflavone glycosides isoflavone aglycones and equol on majority and representative species of intestinal bacteria. *Nutrients.* 2017; 9: 727.
44. Setchell KDR, Clerici C. Equol: history, chemistry, and formation. *J Nutr.* 2010; 140: 1355S-62.
45. Schwen RJ, Nguyen L, Jackson RL. Elucidation of the metabolic pathway of S-equol in rat, monkey and man. *Food Chem Toxicol.* 2012; 50: 2074-83.
46. Setchell KDR, Cole SJ. Method of defining equol-producer status and its frequency among vegetarians. *J Nutr.* 2006; 136: 2188-93.
47. Mayo B, Vázquez L, Flórez AB. Equol: a bacterial a metabolite from the daidzein isoflavone and its presumed beneficial health effects. *Nutrients* 2019; 11: 2231-50.
48. Zheng W, Ma Y, Zhao A, He T, Lyu N, Pan Z, et al. Compositional and functional differences in human gut microbiome with respect to equol production and its association with blood lipid level: a cross-sectional study. *Gut Pathogens.* 2019; 11: 1-9.
49. Braune A, Blaut M. Evaluation of inter-individual differences in gut bacterial isoflavone bioactivation in humans by PCR-based targeting of genes involved in equol formation. *J Appl Microbiol.* 2018; 124: 220-31.
50. Shimada Y, Yasuda S, Takahashi M, Hayashi T, Miyazawa N, Sato I, et al. Cloning and expression of a novel NADP(H)-dependent daidzein reductase, an enzyme involved in the metabolism of daidzein, from equol-producing *Lactococcus* strain 20-92. *Appl Environ Microbiol.* 2010; 76: 5892-901.
51. Shimada Y, Takahashi M, Miyazawa N, Ohtani T, Abiru Y, Uchiyama S, et al. Identification of two novel reductases involved in equol biosynthesis in *Lactococcus* strain 20-92. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2011; 21: 160-72.
52. Schröder C, Matthies A, Engst W, Blaut M, Braune A. Identification and expression of genes involved in the conversion of daidzein and genistein by the equol-forming bacterium *Slackia isoflavoniconvertens*. *Appl Environ Microbiol.* 2013; 79: 3494-502.
53. Dufault-Thompson K, Hall B, Jiang X. Taxonomic distribution and evolutionary analysis of the equol biosynthesis gene cluster. *BMC Genomics.* 2022; 23: 182.
54. Flórez AB, Vázquez L, Rodríguez J, Redruello B, Mayo B. Transcriptional regulation of the equol biosynthesis gene cluster in *Adlercreutzia equolifaciens* DSM19450T. *Nutrients* 2019; 11: 993.
55. Iino C, Shimoyama T, Iino K, Yokoyama Y, Chinda D, Sakuraba H, et al. Daidzein intake is associated with equol producing status through an increase in the intestinal bacteria responsible for equol production. *Nutrients.* 2019; 11: 433.
56. Vázquez L, Flórez AB, Redruello B, Mayo B. Metabolism of soy isoflavones by dominant and subdominant bacterial species in human faeces: characterization of an *Adlercreutzia equolifaciens* strain that does not produce equol. *Biomolecules.* 2020; 10: E950.
57. Sakamoto M, Ikeyama N, Yuki M, Murakami T, Mori H, Iino T, et al. *Adlercreutzia hattorii* sp. nov., an equol non-producing bacterium isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2021; 71.
58. Quercia S, Candela M, Giuliani C, Turroni S, Luiselli D, Rampelli S, et al. From lifetime to evolution: Timescales of human gut microbiota adaptation. *Front Microbiol.* 2014; 5: 587.
59. Graf D, Di Cagno R, Fåk F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis.* 2015; 26: 26164.
60. Tamura M, Hoshi C, Hori S. Xylitol affects the intestinal microbiota and metabolism of daidzein in adult male mice. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 23993-4007.
61. Tousen Y, Abe F, Ishida T, Uehara M, Ishimi Y. Resistant starch promotes equol production and inhibits tibial bone loss in ovariectomized mice treated with daidzein. *Metabolism* 2011; 60: 1425-32.
62. Decroos K, Vanhemmens S, Cattoir S, Boon N, Verstraete W. Isolation and characterisation of an equol-producing mixed microbial culture from a human faecal sample and its activity under gastrointestinal conditions. *Arch Microbiol.* 2005; 183: 45-55.
63. Vázquez L, Flórez AB, Verbruggen S, Verhoeven J, Venema K, Mayo B. Modulation of equol production via different dietary regimens in an artificial model of the human colon. *J Func Foods* 2020; 66: 103819.
64. Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Li D, et al. Butyrate: A double-edged sword for health? *Adv Nutr.* 2018; 9: 21-9.
65. Vázquez L, Flórez AB, Rodríguez J, Redruello B, Mayo B. Heterologous expression of equol biosynthesis genes from *Adlercreutzia equolifaciens*. *FEMS Microbiol Lett.* 2021; 368: fnab082.

Ácido graso de cadena corta. El butirato

Jaime Forero Gómez¹, Mariluz Meneses Moreno²

¹Médico pediatra intensivista. Asesor científico. Fundación Hispanoamericana. Bucaramanga, Colombia. Asesor científico www.ubits.com. ²Investigadora. Fundación Hispanoamericana.

Correspondencia: J. Forero Gómez (jforerogomez@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):17-29

Resumen

Los ácidos grasos de cadena corta son la principal fuente de energía del cuerpo humano e importantes reguladores del funcionamiento del endotelio a nivel vascular y células epiteliales del tubo digestivo. La disminución de la síntesis de AGCC, produce alteraciones graves a nivel de casi todos los sistemas orgánicos del cuerpo humano con la aparición de diversas enfermedades, como el síndrome de intestino y/o colon irritable, sobrecrecimiento bacteriano (fibromialgias, cefalea crónica), artritis, lupus sistémico, diversos cánceres, síndromes alérgicos y enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares.

El butirato es el principal ácido graso de cadena corta y regulador epigenético conocido. Se revisa la bibliografía existente sobre el butirato, postbiótico más estudiado, con funciones reguladoras a nivel de todos los sistemas orgánico del cuerpo humano. La deficiencia de este ácido graso se ha relacionado con la aparición de diversas enfermedades agudas y crónicas incluyendo algunas variedades de cáncer. Tiene gran participación en la regulación del sistema inmune. Administrarlo en forma directa o a través de bacterias probióticas productoras de ácidos grasos, tiene un potencial terapéutico y preventivo.

Palabras clave: Butirato; Posbiótico; Probiótico; Eje intestino-cerebro; Ácidos grasos de cadena corta; Bifidobacterias.

Abstract

Short-chain fatty acids are the main source of energy for the human body and important regulators of endothe-

lial function at the vascular level and epithelial cells of the digestive tract. The decrease in the synthesis of SCFA produces serious alterations at the level of almost all the organic systems of the human body with the appearance of various diseases such as irritable bowel and/or colon syndrome, bacterial overgrowth (fibromyalgia, chronic headache), arthritis, systemic lupus, various cancers, allergic syndromes and neurodegenerative and cardiovascular diseases.

Butyrate is the main known short-chain fatty acid and epigenetic regulator. The existing bibliography on butyrate, the most studied postbiotic, with regulatory functions at the level of all the organic systems of the human body, is reviewed. The deficiency of this fatty acid has been related to the appearance of various acute and chronic diseases, including some varieties of cancer. It has great participation in the regulation of the immune system. Administering it directly or through probiotic bacteria that produce fatty acids, it has therapeutic and preventive potential.

Keywords: Butyrate; Postbiotic; Probiotic; Gut-brain axis; Short-chain fatty acids; *Bifidobacteria*.

Introducción

Se denomina microbioma al conjunto de microorganismos presentes en un entorno o sitio específico. El microbioma está compuesto de tres dominios de vida; bacterias, Arqueas, Eukaryotas (hongos, protozoarios y parásitos metazoarios) y virus prokaryotas (bacteriófagos) Las bacterias son los gérmenes más estudiados^(1,2). La microbiota intestinal hace parte de una red que integra el sistema

nervioso entérico, el autónomo con sus divisiones simpática y parasimpática y el sistema nervioso central con sus componentes neuroendocrino y neuroinmune, integrando los denominados ejes siendo el más conocido el eje intestino-cerebro⁽¹⁻³⁾. La microbiota ejerce diversas funciones en el cuerpo humano teniendo papel fundamental en la prevención del cáncer⁽⁴⁾.

La microbiota intestinal ha sido clasificada en los denominados enterotipos permitiendo definir la fuente de dónde las bacterias intestinales, obtienen energía. Los troncos del enterotipo I (*Bacteroides*) derivan su energía principalmente de carbohidratos utilizando especialmente vías de glucólisis y pentosa fosfato; los troncos del enterotipo II (*Prevotella*) y III (*Ruminococcus* también conocido como *Clostridium* grupo IV) son hábiles en degradar glicoproteínas de mucina de la capa mucosa intestinal⁽⁵⁻⁷⁾. El tronco *Firmicutes* está compuesto de más de 200 géneros diferentes semejantes a *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Esterococcus* y *Ruminococcus*. El género *Clostridium* representa el 95% del tronco *Firmicutes* y son productores importantes de butirato^(5,8-10). El *Bacteroidetes* consta de dos géneros predominantes como el *Bacteroides* y *Prevotella*. El tronco *Actinobacteria* es proporcionalmente menos abundante y está representado principalmente por el género *Bifidobacterium*, grupo director del consorcio bacteriano intestinal y capacitado para digerir carbohidratos complejos^(11,12). La microbiota ejerce diversas funciones en el cuerpo humano siendo una de las principales, la producción de diversos metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), serotonina, histamina y ácido γ -aminobutírico (GABA)^(2,13,14).

Ácidos grasos de cadena corta

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son ácidos orgánicos (carboxílicos) producidos en la luz intestinal por la fermentación bacteriana de carbohidratos complejos, no digeridos en el intestino delgado, de la dieta humana, especialmente almidones resistentes y fibra dietética; en menor cantidad, de proteínas dietarias y endógenas, péptidos y aminoácidos⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Las bacterias que fermentan proteínas y aminoácidos son menos del 1% de la microbiota intestinal. La fermentación de proteínas y aminoácidos es mucho mayor en el colon distal que el proximal, donde no se encuentran carbohidratos y se producen metabolitos potencialmente tóxicos como el amonio, fenoles, sulfuros y ácidos grasos de cadena ramificada^(19,20). Finalmente, otra fuente menor es el consumo de alimentos fermentados^(6,8,15). Los AGCC están presentes en cantidades importantes en la leche materna y su consumo, previene la obesidad en el niño al regular el metabolismo de los lípidos^(2,21).

Los principales ácidos grasos de cadena corta en una proporción 60:20:20 son el acetato, propionato y el butirato. Dependiendo del contenido de fibra en la dieta, composición de la microbiota y tiempo de tránsito intestinal, se producen

aproximadamente 500-600 mmol de AGCC por día, los cuales se metabolizan en gran extensión por el epitelio para proporcionar energía^(4,19). El acetato es el más pequeño y estructuralmente simple al ser conformado por un carbono unido al grupo carboxilo, seguido por el propionato y butirato con dos y tres enlaces respectivamente^(2,20,22).

El epitelio colónico deriva un 60-70% de su energía de los AGCC. El butirato es especialmente importante como combustible de estas células, al ser preferido sobre la glucosa o glutamina como fuente energética; más del 90% se metaboliza en el colon^(1,18,23). Juega papel importante al moderar el crecimiento y diferenciación celular. El butirato y acetato se utilizan como precursores en la síntesis de lípidos (colesterol, ácidos grasos de cadena larga) mientras que el propionato se usa como precursor de la gluconeogénesis hepática^(2,16,24). El lactato es el principal AGCC producido en el niño alimentado con leche materna; en el adulto niveles elevados de lactato se asocian a disbiosis intestinal⁽¹⁷⁾.

Los AGCC, en ratones, previenen la obesidad e impiden la aparición de colitis al inducir células T regulatorias (Treg); disminuyen la hiperreactividad bronquial y el asma en modelos animales; impiden la pérdida de hueso en condiciones patológicas y previenen la aparición de la diabetes tipo 2⁽¹⁴⁾. En la Tabla 1 resumimos las principales funciones de los AGCC más estudiados.

Butirato

El butirato es probablemente el producto de fermentación bacteriana (AGCC) más interesante del colon humano⁽³⁴⁾. Se reconoce por su olor fuerte a mantequilla rancia, de ahí su nombre. A continuación, describiremos las funciones principales que realiza el butirato

Producción del butirato

Estudios de transcriptoma y proteomics demuestran como la microbiota intestinal y en especial los géneros *Clostridium*, *Eubacterium* y *Butyrivibrio* son hábiles en producir a partir de la fibra dietaria, butirato en la luz intestinal^(6,12). La mayor parte de la producción del butirato la realizan *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* y el *Ruminococcus bromii*^(4,13,26-28). El almidón contribuye en forma significativa a la producción de butirato y está dominada por el *R. bromii*. La ausencia de esta bacteria en el colon, reduce en forma importante la fermentación del almidón. Estas bacterias también producen intermediarios incluyendo el lactato, succinato o formiato los cuales los utilizan ellas mismas para proliferar y sobrevivir^(6,24). Especies de *Bifidobacterias* y lactobacilos utilizan el lactato y producen AGCC; ejercen efecto antiinflamatorio a través de mecanismos epigenéticos como inhibir la histona desacetilasa (HDAC) asociada al butirato^(13,22,24). A través de la producción del butirato, la microbiota regula la autofagia en el epitelio colónico⁽⁴⁾. En la Figura 1 describimos los princi-

Tabla 1. Acciones principales y mecanismos de acción de los principales ácidos grasos de cadena corta.

AGCC	Sitio de acción	Acción principal/Efectos y mecanismo principal
Ácido propiónico	Tejido adiposo-Hígado	Metabolismo: Sustrato primario de gluconeogénesis Inhibe la HMG-CoA → disminuye la síntesis de colesterol hepático. Anti-inflamatorio: Infraregula la actividad de la ciclo-oxigenasa intestinal; estimula la GPCR41 y la GPCR43; FN-κβ a través del PPARγ. Mejoría de sensibilidad a la insulina. Inhibe la lipólisis y promueve la lipogénesis en el TAV y suprime la producción de AG en el hígado → < AG en hígado y plasma → < estado inflamatorio; mitiga la resistencia a insulina dada por la interrelación estado inflamatorio-ácido graso. Saciedad: Promueve la saciedad por vías diversas: neuro nal, endocrina, paracrina y autocrina, interviene en la producción de hormonas adipokínicas como la leptina potente hormona anorexígena.
Ácido butírico	Colonocito	Anticarcinogénico: Inhibe la HDAC → hiperacetilación de histonas y realce de la accesibilidad de factores de transcripción del DNA nucleosomal → regula la función celular y la expresión génica; realza la actividad de las enzimas detoxificantes glutatión-S-transferasa; inhibe la migración de células tumorales por inhibir la expresión de DAF y la expresión de metilproteína prometastásica; Inhibe la angiogénesis inducida por tumores a través de la modulación de proteínas relacionadas con la angiogénesis, VEGF y HIF-1α. Antiinflamatorio: Suprime la activación del FN-κβ a través de la inhibición de HDAC; inhibición de la producción/y o activación del INF-γ, y la sobrerregulación del PPARγ. Actúa como una molécula de señalización a través del GPR41 y GPR43. Reforzamiento de la barrera de defensa colónica: Aumenta la expresión de los genes MUC2 → estimula la síntesis de mucina; realza la secreción del factor intestinal trefoil (ITF o TFF3) por las células de goblet. Saciedad: Vía ¿? GLP-1 o péptido YY
Ácido acético	Hígado, músculo	Metabolismo: sustrato primario síntesis de colesterol y otros tejidos

DAF: *decay decelerating factor*; AG: *ácido graso*; GLP-1: *péptido-1 similar al glucagón*; GPCR: *receptor acoplado a la proteína G*; HDAC: *histona deacilato*; HIF-1α: *factor α inducible por hipoxia*; FN-κβ: *factor nuclear κβ*; PPARγ: *receptor α activado por proliferador de peroxisomas*; VAT: *tejido adiposo visceral*; VEGF: *factor de crecimiento endotelial vascular*.

Modificada de: Forero GJ. *Fermentación bacteriana en: Forero GJ, Forero SM: Cómo y qué comer. Editorial libros en red –Amertown International, 2014*⁽²⁵⁾.

pales mecanismos de producción y absorción de los AGCC a partir de la fibra dietética.

El butirato es producido por medio de dos vías principales: al inicio, dos moléculas de acetyl-CoA se condensan en acetyl-acetyl-CoA la cual es convertida a butiril-CoA^(13-17,21); a) por la vía clásica, el butiril-CoA es fosforilado y convertido a butirato por medio de las enzimas fosfotransbutirilasa y butiratoquinasa; b) por una segunda vía metabólica, el butiril-CoA a través de la butiril-CoA acetato y la transferasa CoA se transforma en butirato^(6,715,20,21). En la actualidad una tercera vía está siendo estudiada donde el butirato es obtenido a través de la lisina⁽⁶⁻⁸⁾.

Las vitaminas son los micronutrientes principales necesarios en el metabolismo bacteriano, en particular las del complejo B. Actúan como cofactores o precursores de cofactores. La producción del butirato, depende de dos vitaminas: la tiamina, cofactor de la ferredoxin 2 oxidoreductasa que genera del butirato acetyl coenzima A y la riboflavina que hace parte del complejo de transferencia de electrones con la butiril-CoA deshidrogenasa produciendo butiril CoA del

crotonil CoA^(10,29); este proceso mantiene un potencial redox bajo que favorece a las bacterias anaeróbicas estrictas como la *Faecalibacterium prausnitzii*⁽²⁸⁾.

A nivel de los colonocitos existe una vía principal, dependiente de la microbiota, que regula el complejo piruvato deshidrogenasa aumentando el acetyl-CoA que entra al ciclo del ácido tricarbóxico (TCA)^(12,17,21). Un objetivo primario del ciclo del TCA es reducir el NAD⁺ a NADH el cual entra a la cadena de transporte de electrones, donde la fosforilación oxidativa finaliza con la producción de ATP. La disminución de la actividad del ciclo del TCA en el colonocito, resulta en una disminución de la tasa NADH/NAD en la mitocondria^(3,9,17).

El β-hidroxibutirato (BOHB) es el cuerpo cetónico producido en el hígado a partir de los ácidos grasos cuando el cuerpo experimenta ayuno o inanición. Participa en el metabolismo anaeróbico reduciendo el piruvato (procedente de la glicólisis) para regenerar el NAD⁺ que en presencia de glucosa, es el sustrato limitante de la vía glucolítica. Sirve como transportador de energía a tejidos periféricos.

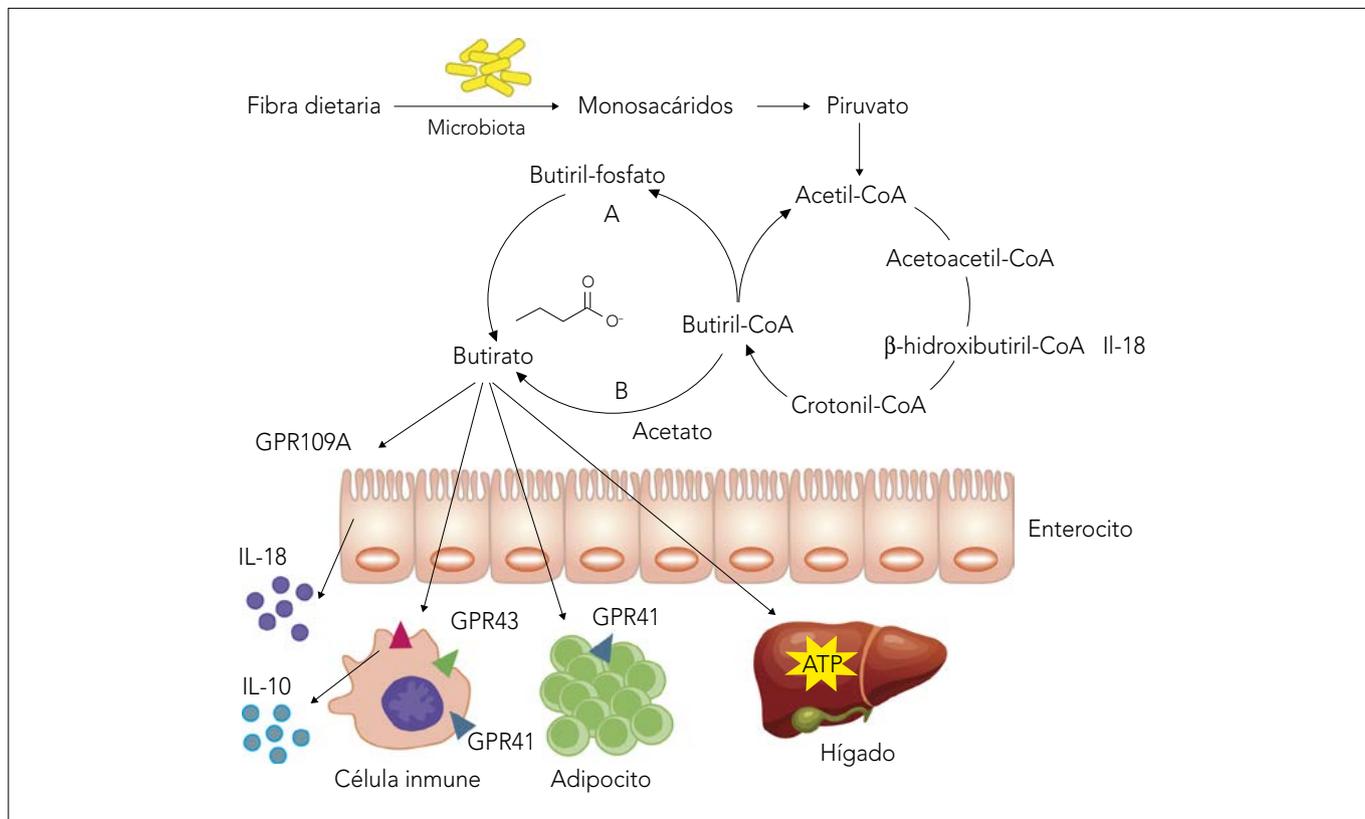


Figura 1. Síntesis de ácidos grasos y absorción en el intestino grueso con metabolismo subsecuente. En las bacterias se han descrito dos vías de producción de butirato a partir del butiril-CoA. La letra A indica que el butiril-CoA es fosforilado a butiril fosfato y convertido a butirato por la vía butirato-quinasa. La letra B muestra que la molécula CoA del butiril-CoA es transferida al acetato vía butiril-CoA; acetato-CoA transferasa produciendo butirato y acetil-CoA. Se identifican los diferentes receptores de ácidos grasos y para el butirato incluyendo GPR41, GPR43 y GPR109A. La mayor expresión del GPR43 ha sido encontrada en las células inmunes. Mientras que el GPR109A es esencial para la inducción de la IL-18 mediada por el butirato en el epitelio colónico. *Modificado de: Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Ma X. Butyrate: A double-edged sword for health. Adv Nutr 2018; 9: 21-9⁽¹⁵⁾.*

El BOHB y el butirato tienen funciones y estructuras similares. Participan en la señalización celular, intervienen en la regulación génica a través de modificaciones epigenéticas, participan en la regulación de receptores a nivel del SNC, metabolismo lipídico y en la homeostasis intestinal^(19,24).

Cuando hay privación de nutrientes (fibra dietética) hay disminución de los niveles de ATP, con activación de la enzima AMPK (proteín-quinasa del 5'-adenosin monofosfato) induciendo la autofagia, proceso catabólico donde la célula degrada su propio componente celular intentando mantener la homeostasis de energía; proceso que es detenido al equilibrar la microbiota intestinal⁽²⁴⁾.

Absorción del butirato

Los AGCC se absorben en intestino delgado y grueso a través de la superficie apical de las células por mecanismos de difusión pasiva como AGCC no iónicos y/o transporte activo utilizando transportadores proteicos^(2,20). Dos transportadores de monocarboxilatos (MCT) son conocidos; la isoforma 1 (MCT1) del transportador monocarboxilato (MCT) acoplado a un gradiente de H⁺ transmembrana y los llamados SMCT, semejantes al transportador de solutos (SLC) familia 5 miembro 8 (SLC5A8) también conocido como transportador 1 (SMCT1) monocarboxilato y el SMCT2 (SLC5A2) acoplados al Na⁺ necesitando nicotinamida y cuerpos cetónicos como sustratos^(2,15,19,20,31). El MCT4 es el transportador que lleva el butirato a través de la circulación, difundiendo en todo el organismo⁽⁴⁾.

En la membrana basolateral de los enterocitos existe otro sistema de transporte de intercambio anión-butirato dependiente del gradiente de bicarbonato (HCO₃⁻). El transporte de butiratos con los MCT es saturado, acoplado al H⁺, e inhibido por monocarboxilatos semejantes al acetato, propionato, piruvato, lactato y alfa-cetobutirato. Los transportadores colónicos de butirato necesitan un pH estable ~ 5,5^(3,15,31). Los AGCC se utilizan como energía para el colonocito y los no utilizados, son transportados por la circulación porta donde son fuente de energía del hepatocito, excepto el acetato que no puede ser oxidado. Los AGCC pueden proporcionar el 10% de requerimiento calórico diario^(2,20).

Receptores de AGCC

El genoma humano posee aproximadamente 800 receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Recientemente un grupo de cuatro genes de GPCR (GPR 40 a GPR 43) fueron identificados muy cercanos al gen CD22 en el cromosoma 19q13.1^(2,13). Los receptores acoplados a proteína G (GPCR) son la familia diversa y principal de proteínas transmembrana. Están compuestas de 7 α -hélices transmembrana, los cuales se unen a señales extracelulares como compuestos sensibles a la luz, hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores y activan vías de transducción de señal dentro de la célula, en forma primaria el AMPc y las vías de señalización de fosfatidilinositol. Los GPCR son críticos en diversas funciones fisiológicas como la regulación del sistema inmune y del sistema nervioso autónomo, función sensorial (sabor y olor) y mantener la homeostasis de energía^(2,6,20).

Los AGCC pueden activar diversos receptores acoplados a proteína G (GPCR) de los cuales el receptor 2 de ácido graso libre (FFAR2, también llamado GPR43) y el receptor 3 (FFAR3, también llamado GPR41) han sido los más investigados^(3,4,6,12,19). El GPR41 y el GPR43 muestran similitud en un 52% codificados en el cromosoma 19, y se diferencian en la preferencia y enlace por los AGCC; el GPR43 es más específico de la cadena corta alifática del acetato y propionato mientras que el GPR41 se une a propionato, butirato y valerato^(2,6,20,23). La expresión de ambos receptores se detecta en el colon, diferentes células inmunes, células beta del páncreas y el corazón⁽⁴⁾. Solamente el FFAR2 es expresado en adipocitos y músculo esquelético mientras el FFAR3 se activa en el sistema nervioso periférico y la barrera hematoencefálica (BHE). El FFAR2 nunca ha sido expresado en el cerebro. El butirato directamente regula la actividad del sistema nervioso simpático mediada por el GPR41 que controla el gasto energético y mantiene el sistema metabólico. Otro receptor activado por el butirato es el GPR109A^(2,7,8,33).

Receptor GPR109A

La señalización del GPR109A (receptor 2 del ácido tricarbóxico, HCAR2), un receptor de niacina (vitamina B3), activa las vías del inflamósoma en células dendríticas y macrófagos del colon y produce diferenciación de las células T regulatoria y las células T productoras de IL10. Además, se expresa en la microglía donde esta colocalización sugiere papel importante en la génesis de la neuroinflamación^(2,4,19). La secreción de la IL-18 también se incrementa en células epiteliales intestinales vía señalización del GPR109A. La niacina es un enlace del receptor GPR109A y sus productos en forma similar al butirato, reproducen los efectos en las células dendríticas, macrófagos y las actividades de las células Treg^(2,33,34). La suplementación con niacina restaura el número de células Treg cuando están disminuidas en casos de tratamiento con antibiótico en ratones delgados. Esto demuestra que el efecto del receptor GPR109A es esencial

para la inmunoregulación producida por el butirato en las de las funciones en las mucosas^(5,10,17).

El GPR109A tiene efecto antipolítico y disminuye los niveles de AGCC, en donde la función en la regulación de glucosa es desconocida^(2,30). La expresión del GPR109A se reduce en células cancerosas colónicas y la expresión forzada induce apoptosis. La concentración de butirato en el colon es suficiente para realzar la actividad de este receptor al producir señalización antiinflamatoria⁽⁶⁾. La administración de niacina tiene un efecto anticancerígeno de manera dependiente del GPR-109A^(5,7,47).

En tiempo reciente se ha demostrado que el receptor GPR109A es sobrerregulado en la sustancia nigra en pacientes con Parkinson donde se ha colocalizado en la microglia. El tratamiento con B-hidroxitbutirato induce efecto antiinflamatorio en modelos *in vitro* e *in vivo* de enfermedad de Parkinson a través de la activación de GPR109A e infraregulación de la activación de FN-kB. Entonces el B-hidroxitbutirato es un antagonista del FFAR3 y agonista del GPR109A. Este receptor es un buen blanco para tratamiento de enfermedad de Parkinson^(5,30).

Metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta

Cuando son absorbidos por los colonocitos, los AGCC son utilizados en la β -oxidación de la mitocondria y en el ciclo del ácido cítrico. El butirato aporta el 70% de la energía en el colonocito del ratón. Los ratones libres de gérmenes tienen deficiencia de la respiración mitocondrial en el colonocito. Los AGCC no metabolizados son transportados en la circulación porta y una pequeña porción entra a la circulación sistémica aportando el 10% del requerimiento energético⁽³⁾. A diferencia del butirato, el propionato y acetato no son fuente primaria de energía en el colonocito pero si son utilizados en tejidos periféricos. Fuera de ser fuente de energía, los AGCC sirven como tratamiento y prevención de enfermedades metabólicas al participar en la regulación del apetito y en la sensibilidad de la insulina. También son usados como sustratos de la gluconeogénesis y síntesis de colesterol⁽²⁾.

Butirato y la modulación epigenética. Inhibición de histona deacetilasa

Se define a la epigenética como las modificaciones químicas funcionales del ADN y las proteínas del genoma, sin producir cambios en la secuencia de nucleótidos. Estas marcas químicas son reversibles, heredables, reprogramables y modificadas por el medio ambiente⁽³⁵⁻³⁷⁾. La cromatina no es una estructura inerte sino “un andamio con instrucciones” capaz de responder a varias señales para regular el acceso del ADN, a las diferentes máquinas celulares. Este acceso es logrado por las actividades de remodelación (metilación del ADN) y las modificaciones covalentes de las proteínas his-

Tabla 2. Mecanismo de acción al inhibir las HDAC por el butirato.

1. Actividad anticáncer al inducir proliferación y actividad celular en la apoptosis
2. Actividad antiinflamatoria al inhibir receptor GPR41 y GPR43 de hormonas hipotalámicas
3. Controla gasto energético al estimular hormonas PYY y GLP-1 por células L intestinales
4. Sobreregula receptores TLR y equilibra producción de leptina/insulina en tejido adiposo
5. Disminuye producción de citocinas proinflamatorias como el FNT- α e interleucinas
6. Intervienen en forma importante en formación de memoria

Resumida de las referencias 2, 4, 7, 15, 19, 22, 28.

tonas (acetilación), procesos tradicionalmente denominados "modificaciones epigenéticas"⁽³⁵⁻³⁸⁾.

La acetilación de histonas promueve la transcripción génica; sucede en los grupos épsilon amino de los residuos de lisina en los tallos N-terminal principalmente de las histonas 3 y 4⁽²⁶⁾. Los grupos acetil son añadidos a los tallos de histona por medio de la histona acetiltransferasa (HATs) y son removidos por la histona deacetilasa (HDAC). La actividad reducida de HAT, la acetilación global de histonas más baja y la disfunción transcripcional, son características de muchas enfermedades neurodegenerativas⁽⁶⁾. Por esto, inhibir las HDAC se ha vuelto un blanco terapéutico atractivo^(4,6,14,26).

Todos los AGCC inducen efecto inhibitorio de las histonas desacetilasas (HDAC) siendo el butirato, inhibidor clase III de las sirtuinas, el más poderoso inhibidor de la HDAC clase I y IIa^(6,8,14,22). El acetato incrementa la disponibilidad de la acetiltransferasa de histonas^(6,8); Además, el acetato puede ser convertido a acetil-CoA, siendo integrado al ciclo de ácido cítrico (ciclo de Krebs) y ser utilizado como fuente de energía mitocondrial^(8,32,39), con aumento en la acetilación de histonas^(8,22,23,26). El butirato de sodio, la sal sódica del butirato, es una bien conocida inhibidora de la HDAC, con aumento de la acetilación de histonas cuando es aplicada en concentración elevada. La acción de los inhibidores de HDAC no es exclusiva en las histonas. Hay más de 1700 proteínas que pueden ser acetiladas en los residuos de lisina y los inhibidores de HDAC bloquean su desacetilación^(4,6). En la Tabla 2 describimos los principales mecanismos de acción de la HDAC por parte del butirato.

Butirato e inmunidad

Los AGCC participan en la primera línea de defensa entre la microbiota y la permeabilidad de la barrera intestinal. Primero, los AGCC pueden fortalecer la barrera mucosa al

estimular la producción de moco lo cual es mediado a través de la expresión del receptor FFAR3^(13,22). Además, los AGCC corrigen la integridad de la barrera epitelial al estimular el ensamblaje de las uniones estrechas. Por otro lado, los AGCC modulan por si mismos las células inmunes⁽¹³⁾.

El sistema inmune intestinal debe mantener en forma constante un balance delicado entre bacterias comensales y patógenas. Esto se logra al aumentar la secreción de IL-18 por las células epiteliales intestinales y producir células Treg y células T productoras de IL-10 a través de la señalización del GPR109A por el butirato^(14,20,41). Otro estudio ha demostrado que la alimentación rica en fibra dietética, induce la activación de GPR43 y GPR109A activando el inflamoma NLRP3 importante en alcanzar la homeostasis intestinal^(13,26,14). El butirato inhibe la activación del FN- $\kappa\beta$ en los macrófagos e inhibe la desacetilación de histonas en la leucemia mieloide aguda^(13,23,31) (Ver Fig. 2).

Las células T γ δ productoras de IL-17 son células residentes en los tejidos del tubo digestivo comprometidas en el sistema de defensa del huésped y regulación de la inflamación intestinal. Se ha demostrado que los AGCC especialmente el propionato y butirato, producidos por la microbiota intestinal, inhiben en forma importante la producción de IL-17 de una manera epigenética al inhibir la deacetilasa de histona, confirmando el enlace entre el microbioma y el sistema inmune^(4,19,20,27,39,41).

La señalización del receptor GPR109A se presenta en la membrana apical de las células epiteliales colónicas y regula la quimiotaxis de neutrófilos y la inflamación, la supresión de producción de citocinas por las células mieloides y la regulación de las células T regulatorias, células Th1 colaboradoras y la diferenciación de células T17 colaboradora^(7,8,14,23,26). Las células T efectoras (Th1, Th2, Th17) tienen una glicólisis aeróbica aumentada; la inhibición de la glicólisis promueve la generación de células Treg. Por lo tanto, el cambio metabólico de las células T activadas, las hará sensibles a la inhibición de HDAC mediada por AGCC especialmente el butirato, lo que puede resultar en un aumento de la inducción de FoxP3 a través de la acetilación del locus FoxP3^(2,6,31,39,41).

La concentración disminuida del butirato facilita la diferenciación de células Treg FoxP3⁺ en presencia de factor de crecimiento transformante β 1 mientras que el aumento de su concentración, induce la expresión de células T-bet y el IFN- γ en las células Treg y las células T convencionales^(20,41). La disminución intestinal de las bacterias productoras de butirato, han sido observadas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, enfermedad caracterizada por inflamación leve causal de las alteraciones metabólicas^(4,27).

Los AGCC, especialmente el butirato, puede afectar las células T, al afectar otras células que controlan la diferenciación de células T como las células dendríticas (CD). El butirato suprime la maduración de las CD y la producción de IL-12 pero aumenta la expresión de la IL-23p19. El

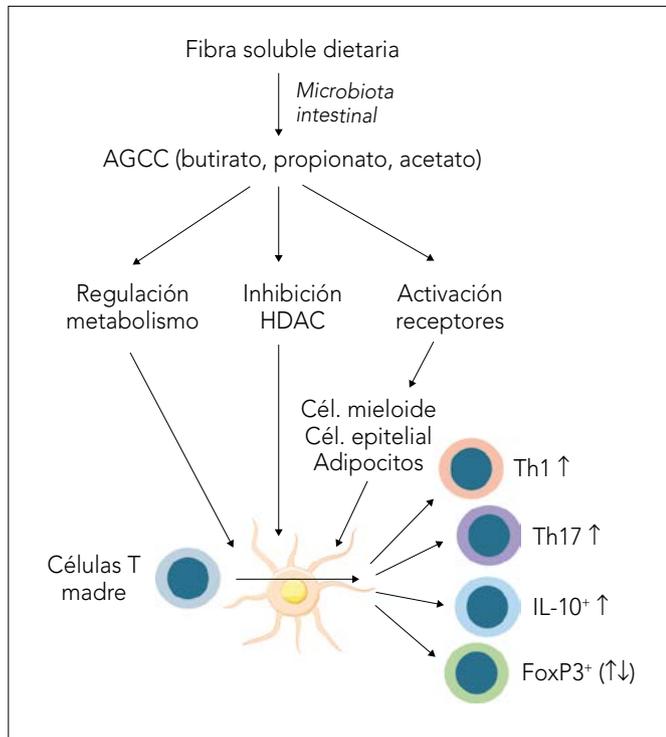


Figura 2. Regulación de las células T por los AGCC. Los AGCC son producidos por la microbiota intestinal a través de fermentación bacteriana de la fibra dietaria. Los AGCC ejercen su efecto regulador a través de las células epiteliales, células presentadoras de antígenos y células T. Diversos mecanismos están comprometidos como la inhibición de la HDAC, regulación metabólica, y activación de receptores de AGCC. El efecto sobre las células T aumenta la producción de células Th1 y Th17 con producción de citocinas apropiadas, fortaleciendo la inmunidad contra patógenos. Además, aumentan la producción de IL-10 que previenen la respuesta inflamatoria. Los AGCC en ciertas condiciones pueden expandir las células T FoxP3⁺. Los AGCC intervienen en el desarrollo y activación de las células dendríticas (CD-células presentadoras de antígenos) con producción de células T regulatorias (Treg). Esto permite crear el efecto tolerogénico de bacterias comensales en el intestino. *Figura modificada de: Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation. Immune Netw. 2014; 14(6): 277-88⁽²⁰⁾.*

ácido valproico, un ácido graso de cadena corta ramificado y potente inhibidor de HDAC, suprime en forma similar la maduración de las CD e inhibe la regulación de moléculas que activan células T como las CD80, CD86 e IL-12. El butirato transforma las CD en moléculas tolerogénica ante las bacterias benéficas⁽²⁰⁾.

Butirato y el sistema respiratorio

Los AGCC y en especial el butirato, es un mecanismo que enlaza la dieta, microbiota intestinal y la patogénesis de enfermedad obstructiva respiratoria como el asma, pudiendo ser a través de la administración de probióticos, una terapéutica que inhiba la respuesta inflamatoria pulmonar. Los

AGCC son esenciales en acumular o diferenciar las células Treg, cuyo defecto en su funcionamiento, lleva a la incapacidad de suprimir una respuesta excesiva de las células Th2. El butirato actúa como un inhibidor de la HDAC realzando la diferenciación de células Treg y dendríticas^(2,13,19).

Las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2) tienen papel importante en el desarrollo de la hiperreactividad bronquial y el asma de origen alérgica, secundaria a contaminantes ambientales. Al exponerse a alérgenos, las ILC2 producen nuevas cantidades de IL-5 y IL-13, produciendo gran eosinofilia y moco llevando a hiperreactividad bronquial; también promueven remodelación tisular en el asma crónica. El butirato proveniente de la fermentación de la fibra dietética, es un buen tratamiento en casos de asma alérgica, al suprimir la secreción de citocinas proinflamatorias y la expresión de la proteína 3 unida a GATA (GATA3) en las ILC2s en los pulmones, previniendo la aparición del asma^(13,14,24). El GATA3 es un factor de transcripción clave en el desarrollo y función de las ILC2⁽³²⁾. El consumo elevado de fibra dietética durante el embarazo, se relaciona con una disminución en la aparición del asma y sensibilización alérgica en el hijo, efecto relacionado con la producción de AGCC como el acetato, por parte de la madre⁽¹³⁾.

Butirato e intestino

Los AGCC y en especial el butirato son substratos importantes en el mantenimiento del epitelio colónico. El butirato es la “gasolina” preferida del colonocito. El butirato tiene un papel doble por eso hablamos de la “paradoja del butirato”, que afirma que la capacidad del butirato para provocar o prevenir la proliferación celular, depende del tiempo, tipo de célula y concentración en el órgano que se analiza; es gran fuente energética sin estimular el crecimiento de las células sanas; además produce diferenciación celular terminal y apoptosis^(4,7,27,40). Disminuye la motilidad celular, migración e invasión en cuatro líneas celulares de cáncer de colon con menos activación del Akt1 y ERK1/2⁽⁴⁰⁾. Gracias a estos mecanismos el butirato, previene e inhibe la carcinogénesis colónica^(4,31,40-42). Además, interviene en los mecanismos que regulan la saciedad^(2,33).

El intestino es el sitio principal de absorción del butirato. La barrera intestinal colónica tiene diferentes componentes protectores como las glicoproteínas de mucina y los factores Trefoil (TFF). La disminución del grosor del moco intestinal se ha relacionado con la aparición de procesos inflamatorios colónicos y la disminución en la síntesis de genes de mucina (MUC). La administración de butirato produce aumento del grosor de esta capa protectora^(31,33,41). También mejora la integridad de la barrera epitelial a través de la regulación coordinada de las proteínas de unión estrecha las cuales por sí mismas, coordinan las vías moleculares intracelulares entre la luz intestinal y el sistema porta hepático; esto se normaliza al aumentar la expresión de la claudina 1 y la Zonula Ocludens

1 (ZO-1) y la redistribución de ocludina, proteínas esenciales en el ensamble de la unión estrecha^(33,40,41). Cuando existe permeabilidad intestinal aumentada se presenta translocación bacteriana; el butirato disminuye este fenómeno inhibiendo la activación de macrófagos, producción de citocinas proinflamatorias e infiltración de neutrófilos con disminución de la lesión hepática^(3,15,31).

El butirato consumido oralmente, estimula la secreción de las hormonas anorexígenas péptido YY y GLP-1. Estos péptidos son transportados vía nervio vago y circulación sanguínea al cerebro, mejorando la tolerancia de la glucosa y el control del apetito^(2,23). Si estimulamos el duodeno con moléculas intestinales bioactivas llamadas enterosinas ricas en AGCC, se modulan las células musculares lisas del intestino, tratamiento novedoso en la regulación de insulina en casos de diabetes tipo 2⁽²⁾.

En pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, diabetes tipo 2, cáncer colorectal se han encontrado niveles reducidos de concentración de butirato y de las bacterias que lo sintetizan^(4,40,41). Los pacientes con niveles elevados de butirato y fibra dietética no tienen enfermedades inflamatorias intestinales⁽²⁰⁾. La absorción pasiva del agua en el colon, depende de la disponibilidad de ácidos grasos de cadena corta. El butirato tiene papel clave en la peristalsis intestinal ayudando a regular el funcionamiento intestinal y mantener la hidratación del cuerpo⁽²³⁾.

Butirato y el sistema nervioso central

Los AGCC son integrantes fundamentales del eje intestino-cerebro (Ver Fig. 3). Se han encontrado receptores de AGCC en el sistema nervioso central y el periférico. Estudios han permitido confirmar la capacidad de los AGCC de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) donde el butirato tiene mayor acceso, seguido por el propionato y el acetato en concentraciones importantes en el LCR. Los AGCC son importantes en mantener la integridad y función de la BHE; en estudios en roedores libres de gérmenes se ha visto concentraciones disminuidas de proteínas de unión estrecha, claudina-5 y ocludina los cuales se normalizan al colonizar los animales con mezclas bacterianas productoras de AGCC⁽²⁾. La administración intravenosa o intraperitoneal del butirato de sodio previene la ruptura de la BHE y promueve la angiogénesis y neurogénesis^(19,22,26).

El desarrollo del sistema nervioso esta dado por la formación de redes funcionales, circuitos críticos para el funcionamiento normal cognitivo, emocional y de habilidades sociales. En este contexto la microglía es esencial en eliminar conexiones sinápticas innecesarias. Por esto el sistema inmune innato cerebral es fundamental en el desarrollo y funcionalidad cerebral y la microbiota intestinal y los AGCC, son esenciales en el desarrollo y funcionalidad de la microglía^(19,22,37,41).

Los AGCC son capaces en simios, de disminuir la deficiencia en la morfología e inmadurez de la microglía. Ade-

más, el FFAR2 ausente de simios transgénicos, produce graves malformaciones indicando un papel en el funcionamiento de la microglía. No todos los efectos de AGCC son positivos; la infusión intraventricular de propionato produce conductas repetitivas, sociabilidad alterada y respuestas epilépticas y convulsivas^(14,26). En simios transgénicos a los 9 meses de vida, una dieta obesogénica produce aumento de la activación de microglía en el hipocampo, con disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC), conectividad y pérdida de memoria espacial. Todas estas alteraciones se corrigen al administrar butirato^(8,14,23).

Estudios en simios han demostrado que los AGCC participan en la homeostasis del SNC donde juegan papel importante en el hipocampo y cuerpo estriado, modulando el aprendizaje y cognición, así como conductas asociadas a recompensas^(18,23). El metabolismo de los AGCC en el ciclo de ácido cítrico (ciclo de Krebs), aumenta los niveles de energía celular (ATP/ADP) y potencia el objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR), el cual participa en las vías bioregulatoras, controlando la biogénesis de los ribosomas y el crecimiento celular. En las células T, la activación del m-TOR produce diferenciación de células T en células efectoras como las células Th1 y células Th17 a expensas de las células T FoxP3⁺; además promueve la generación de IL-10^(2,20,22).

Los AGCC intervienen en el funcionamiento de la neurona al modular los niveles de neurotransmisores y factores neurotróficos. El acetato altera los niveles de los neurotransmisores, glutamato, glutamina y GABA en el hipotálamo y aumenta los niveles de expresión de neuropéptidos anorexígenos. El propionato y butirato desequilibran los niveles del potasio (K⁺) intracelular alterando los sistemas de señalización celular, especialmente de la triptófano 5-hidroxilasa que participa en la síntesis de la serotonina, y la tirosina hidroxilasa que intervienen en la síntesis de la dopamina, noradrenalina y la adrenalina⁽⁴³⁾. Estudios muestran que la suplementación de butirato en el agua de beber, incrementa la acetilación del cerebro. Cerditos recibiendo butirato tienen aumento del volumen de la capa de células granulares y de la neurogénesis en el hipocampo, con aumento del metabolismo de glucosa en el hipocampo alterado^(6,8,26); además, se fortalece la integridad de la BHE⁽²²⁾. La suplementación de una mezcla de AGCC (acetato, propionato, butirato) en el agua en simios, disminuye las reacciones de estrés inducidas por el eje hipotálamo hipofisiario hiperactivo, permeabilidad intestinal y alteraciones en la anhedonia^(1,40).

El butirato posee un efecto antidepresivo que revierte las alteraciones de conducta semejantes a la pérdida de energía, anhedonia y deficiencias cognitivas y de sociabilidad^(19,22). Los AGCC disminuyen la ansiedad y las conductas similares a la depresión en ciertas condiciones; este cambio se asocia a disminución de la expresión génica del receptor mineralocorticoide en el hipotálamo, hipocampo y el colon con menor

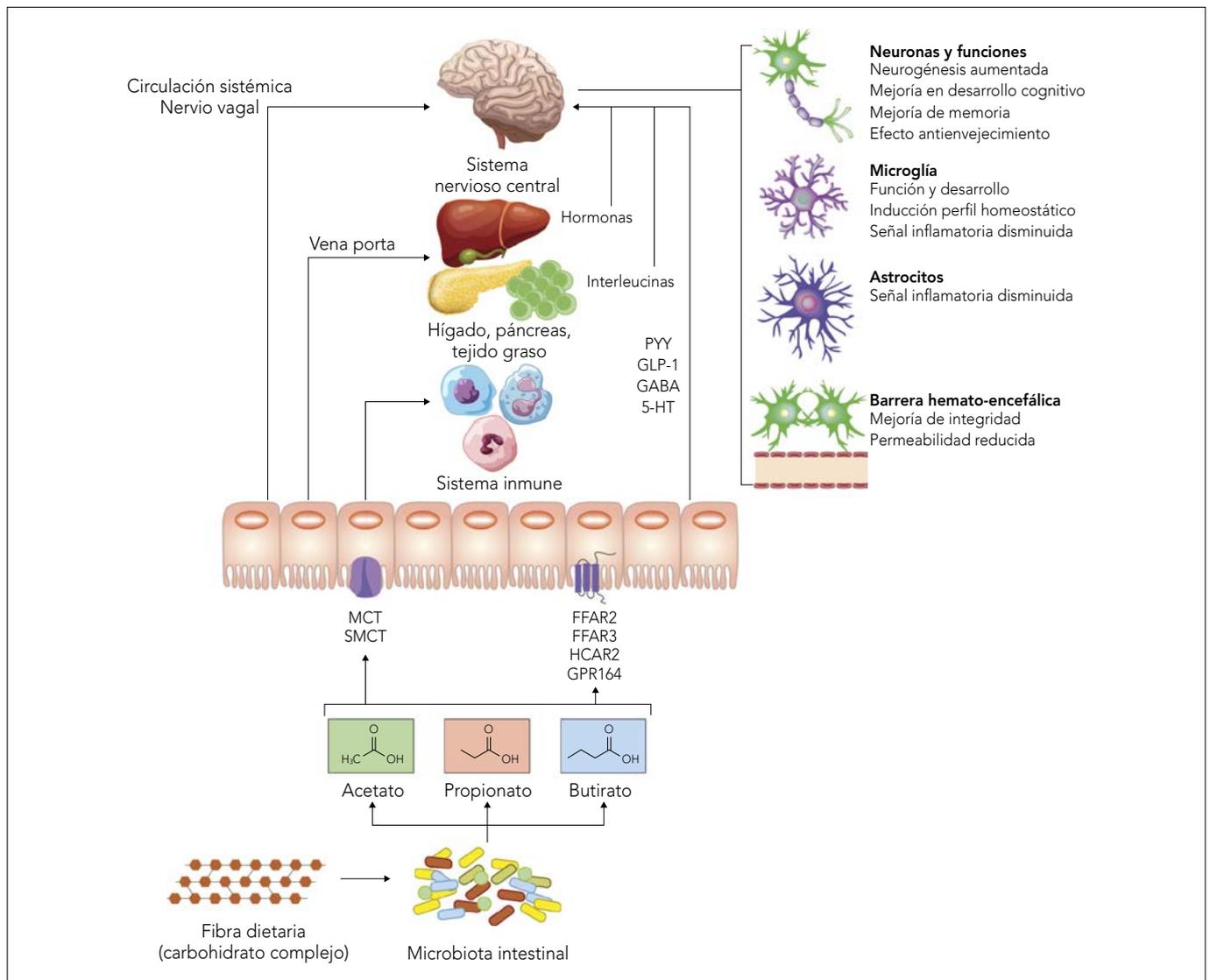


Figura 3. Vías potenciales a través de las cuales los AGCC influyen en la comunicación eje microbiota-intestino cerebro. Los AGCC son los principales metabolitos producidos por la microbiota al fermentar la fibra dietaria en el intestino grueso. Se observa la función de cada receptor descrito. *Modificado de: Silva IP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-Chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. Front Endocrinol. 2020; 11: 25⁽³⁹⁾.*

expresión de receptores 1 y 2 CRF (factor de liberación de corticotropina) en el colon^(18,23,43).

Los factores neurotróficos como el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales (GDNF) y el BDNF, reguladores del crecimiento, supervivencia y diferenciación de neuronas y sinapsis en el SNC, tienen papel importante en los procesos de memoria y aprendizaje; su funcionamiento adecuado, depende de los AGCC. Otras funciones que regulan es el equilibrar el sueño, suprimir la actividad de neuronas orexígenas que expresan neuropéptido Y en el hipotálamo y modular la señalización producida por el receptor de ghrelina, normalizando el ritmo circadiano y el control de apetito⁽¹⁹⁾.

Butirato y trastornos cerebrales

El butirato es conocido por disminuir la población bacteriana que produce el ácido propiónico. El espectro autista inducido por propionato es el modelo ideal de estudiar este síndrome. El ácido propiónico es implicado en la génesis del trastorno de espectro autista^(21,41). Los niños con trastorno de espectro autista, tienen niveles disminuidos de bacterias productoras de butirato y ácido acético con aumento de niveles de ácido valérico, hallazgo relacionado con la disminución de *Ruminococcaceae*, *Eubacterium* y *Lachnospiraceae* (también conocido como *Clostridium* grupo *XIVa*)^(10,19,22,44). El 70% de los niños con espectro autista, tienen trastornos gastrointestinales y expresión génica alterada en el cerebro secundarios

a desequilibrio de la producción de ácidos grasos de cadena corta^(19,23). En ratones, la administración de concentraciones elevadas de propionato, induce altos niveles de activación de microglía, producción de citocinas neurotóxicas, alteración en la expresión génica, histología anormal en el hipocampo y conductas anormales como movimiento repetitivos y alteración en la interacción social. Por otra parte, al administrar butirato en modelos animales, se ha visto efecto benéfico en la interacción social y conducta repetitiva. Los cambios epigenéticos inducidos por el butirato realzan la transcripción de vías neurotransmisoras inhibitorias en la corteza frontal^(19,22).

La neuroinflamación es un proceso que altera el desarrollo cerebral. Cuando a edad temprana se administran antibióticos, la diversidad de la microbiota es suprimida, alterando la morfología de la microglía, activando un perfil proinflamatorio con alteración en la neurogénesis del hipocampo y de la memoria; estas lesiones mejoran al hacer ejercicio, normalizar la microbiota o administrar en el modelo animal, butirato de sodio, con mejoría de la conducta similar a la depresión^(19,45). Las deficiencias cognitivas parecen asociarse a alteraciones de la expresión de moléculas de señalización como el Factor Neurotrópico derivado del Cerebro (BDNF), el receptor de la subunidad 2B N-metil-D-aspartato del transportador de la serotonina y el sistema del neuropéptido⁽¹⁹⁾. Día a día hay más evidencias sobre alteraciones de los AGCC y la aparición de enfermedad de Alzheimer y de Parkinson. En modelos transgénicos se ha visto la importancia de evitar contaminantes ambientales y administrar dietas adecuadas para prevenir la aparición y severidad de la enfermedad de Alzheimer^(19,41); se observan más de 30 alteraciones en vías metabólicas causales del depósito de proteína en el cerebro, impidiendo la unión de los péptidos amiloide β , al disminuir el ensamble de oligómeros neurotóxicos.

En la enfermedad de Parkinson se piensa como factor patogénico principal, la agregación de la proteína α -sinucleína la cual afecta las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio. En esta enfermedad se observan diversos problemas gastrointestinales relacionados con alteraciones en AGCC que alteran el sistema nervioso entérico. En pacientes con Parkinson, se encuentran niveles reducidos de *Bacteroidetes* y *Prevotella* con aumento en la concentración de *Enterobacterias* y reducción en la concentración de AGCC y aumento de neurotoxinas y endotoxinas^(2,19,41,45). La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa autoinmune mediada por células T afectando la envoltura de mielina (autoantígenos de mielina) en las neuronas motoras. Dentro de la etiología se ha confirmado el desequilibrio entre células pro y antiinflamatorias en el sistema inmune dado por alteraciones en la composición y equilibrio de la flora probiótica intestinal con empeoramiento de la enfermedad a mayor disbiosis^(19,22,41). En estos pacientes se ha visto mejoría al administrar probióticos multiespecie en

concentraciones elevadas de bifidobacterias, al aumentar los niveles de butirato, induciendo polarización de células Treg. En el modelo animal de encefalopatía autoinmune, la administración de butirato, mejora la EM. El butirato suprime la desmielinización y realza la remielinización al madurar y diferenciar los oligodendrocitos^(22,45). Diferentes tipos celulares pueden producir IL-10 en respuesta al butirato. Las más importantes son los macrófagos y las células T y en el SNC la microglía ofreciendo gran protección en casos de esclerosis múltiple⁽²²⁾.

Butirato y el sistema nervioso entérico

El sistema nervioso entérico (SNE), integrante fundamental del eje intestino-cerebro, es una red de diferentes tipos celulares ubicadas en el tubo digestivo. Comprende tres redes yuxtapuestas –neuronas entéricas, células gliales entéricas y las células intersticiales de Caja– organizadas en dos plexos ganglionares principales: el plexo submucoso o plexo de Miessner localizado en el tejido conectivo de la submucosa de la pared intestinal y el plexo mientérico o de Auerbach localizado entre las capas musculares circular y longitudinal. Las neuronas de estos plexos están organizadas en microcircuitos que incluyen neuronas aferentes primarias que inician reflejos, interneuronas ascendentes y descendentes y neuronas motoras excitatorias /inhibitorias que inervan el músculo. Las neuronas del sistema entérico son similares a las del sistema nervioso central⁽⁴⁶⁾. Numerosos factores y sustancias, la mayoría de origen intestinal denominadas “enterosinas”, pueden modular la actividad del sistema nervioso entérico, fundamentales en la regulación del eje intestino-cerebro⁽⁴⁶⁾.

Se conocen enterosinas neuronales y hormonales como la galanina, apelina, el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1); inmunes como el receptor del factor necrótico tumoral alfa (FNT- α); nutricionales como la glucosa, ácidos grasos libres y aminoácidos como la glutamina⁽¹¹⁾. Dentro de los ácidos grasos libres que funcionan como enterosinas se encuentran los receptores FFAR2 (GPR43), FFAR3 (GPR41), OR51E1 y Olfr78 (receptor olfatorio 78 acoplado a la proteína G), expresados por las células enteroendocrinas colónicas, cuya activación produce la secreción de GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) y PPY (polipéptido pancreático), dentro de la circulación periférica, expresados por la inhibición de la HDAC^(8,23,26,32,46). Los receptores FFAR3 han sido detectados a nivel del plexo neural entérico, el nervio portal y los ganglios autonómicos y sensoriales. En el intestino, el FFAR3 es expresado en el plexo neural entérico colinérgico y nitroérgico. La microbiota intestinal y los ácidos grasos de cadena corta son considerados enterosinas bacterianas. La activación de los receptores FFAR3 por los AGCC induce actividad simpática a través de la liberación de norepinefrina produciendo aumento del gasto energético y aumento de la frecuencia cardíaca^(26,46).

Otra hormona estudiada es la leptina, cuya secreción se aumenta en los adipocitos, posterior a la estimulación con los AGCC. La administración de butirato a simios en ayuno produce niveles elevados de GLP-1, GIP, PYY, insulina y amilina. En forma interesante, la suplementación a largo plazo de tributirina, una prodroga del butirato, en simios obesos con dieta elevada en grasas, produce una disminución de los niveles elevados de leptina, resistina e insulina asociados con la obesidad⁽⁸⁾. El butirato estimula *in-vitro* la producción de la 5-HT 5-hidroxitriptamina) en la luz y vasculatura del intestino^(8,26). A diferencia del butirato, el propionato disminuye la motilidad intestinal con aumento de la secreción intestinal y de neuronas productoras del péptido intestinal vasoactivo⁽²⁶⁾. La administración oral de butirato en simios en ayuno disminuye la actividad neuronal en el SNP y en el complejo dorsal vagal, así como disminución de la actividad de neuronas positivas al NPY (neuropéptido Y) orexígeno en el hipotálamo, indicando una regulación dinámica de los AGCC en el circuito neuronal hipotalámico^(7,8,32).

Butirato y obesidad

La obesidad influye en el desarrollo de la diversidad y composición bacteriana intestinal, con producción de disbiosis alterando la homeostasis metabólica⁽²⁴⁾. La composición microbiana intestinal varía entre el niño obeso y el delgado. En el niño obeso se encuentra concentración disminuida de bacterias productoras de butirato como las bifidobacterias y lactobacilos. Los hijos de madres obesas tienen riesgo de volverse obesos por el desequilibrio de la microbiota de la madre al tener concentración elevada de *Lachnospiraceae* (ejemplo como el *Coprococcus* y *Ruminococcus*) presentes en la vagina⁽²⁴⁾. *Faecalibacterium prausnitzii* está reducido en niños obesos⁽²⁸⁾. Los macrófagos son los representantes principales culpables de la expresión aumentada de la IL-6, el FNT- α y de la molécula MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos), donde inducen cambios inflamatorios en el tejido adiposo. La obesidad induce la expresión del FNK β en la mayoría de los tejidos del cuerpo lo que aumenta el riesgo de presentar diabetes tipo 2, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad cardiovascular y cáncer⁽⁴⁾. Durante el embarazo aumenta el estrés oxidativo inductor de obesidad en la madre y primeros años de vida del niño⁽²⁴⁾. El tejido adiposo (TA) es el culpable principal del desequilibrio inmune, enfermedades metabólicas e inflamación crónica leve durante la obesidad. En el tejido adiposo el butirato afecta la adipogénesis y el metabolismo de la célula grasa por mecanismos antiinflamatorios. El butirato es un regulador epigenético del funcionamiento del tejido adiposo^(21,43).

Butirato y cáncer

Los AGCC tienen papel esencial en la biología del cáncer. Los pacientes con diversas variedades de cáncer, en especial de seno y estómago, tienen una disminución en la concen-

tración de las bacterias productoras de AGCC. La clave por la cuál las dietas ricas en fibra dietética, ejercen su influencia anticancerígena es por la producción de AGCC como el butirato, reducción del tiempo de tránsito intestinal con menos exposición a carcinogénicos, absorción de aminas biogénicas, ácidos biliares y toxinas bacterianas⁽⁴⁷⁾. En cáncer de colon, las bacterias patógenas como el *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus gallolyticus*, especies de *Enterococcus* y *Enterobacteriaceae*, producen hiperplasia celular epitelial, generan toxinas e inflamación, alteran la barrera intestinal y disminuyen la producción de AGCC, en especial el butirato. La alteración del metabolismo del butirato tiene papel importante en el desarrollo del cáncer y se piensa que la disminución de las proteínas transportadoras, tiene papel esencial en el cáncer de colon⁽²⁹⁾. En pacientes con cáncer de vejiga, se encuentra una disminución importante de las tasas de *Prevotella* y *Clostridium grup XI*.

La dieta es importante en la interacción entre la microbiota intestinal y el metabolismo de los estrógenos afectando la recurrencia y metástasis en el cáncer de seno. La dieta americana incrementa la concentración de bacterias patógenas con aumento en los niveles de B-glucuronidasa. Esta enzima conjuga el estrógeno y lo devuelve al torrente sanguíneo, lo que agrava los cánceres que responden al estrógeno. La dieta reduce la concentración de AGCC empeorando el síndrome de "intestino permeable" con aumento de proteínas y citocinas proinflamatorias en la circulación, con mayor resistencia a la insulina y niveles de leptina. La unión de la insulina a la globulina transportadora de hormonas esteroideas aumenta la concentración de estrógenos contribuyendo a la carcinogénesis de seno^(4,29). Por el contrario, una dieta saludable, aumenta niveles de bacterias benéficas y concentración de butirato, disminuye la producción de B-glucuronidasa e inflamación, síndrome de intestino permeable y el cáncer de seno. Estudios están utilizando el butirato para prevenir y tratar el cáncer de seno al actuar como un inhibidor potente de la HDACi y estimular la formación de la quinasa dependiente de la ciclina p21⁽⁴⁾.

Otro órgano estudiado donde la disbiosis bacteriana tiene relación con la aparición del cáncer es el pulmón. En estos pacientes se observa un número aumentado de especies de *Enterococcus* y número reducido de *Actinobacterias* y *Bifidobacterias* con disminución de los niveles de butirato^(4,29). El inicio y empeoramiento del cáncer de páncreas se relaciona con alteraciones en la proporción, diversidad y constituyentes dominantes de la microbiota como la *Neisseria*, *Porphyromonas*, *Streptococcus*, *Actinomycetes*, *Bacteroides*, *Fusobacterias* y *Bifidobacterias*. El acetato mejora la pancreatitis al disparar la reprogramación epigenética de las células madre mesenquimales de los fibroblastos relacionados con el cáncer mejorando la invasividad de las células cancerígenas. El ácido butírico a concentración de 2 mM disminuye el crecimiento de células pancreáticas cancerígenas^(4,29).

Conclusiones

Los ácidos grasos de cadena corta son la principal fuente de energía del cuerpo humano e importantes reguladores del funcionamiento del endotelio a nivel vascular y células epiteliales del tubo digestivo. La disminución de la síntesis de AGCC produce alteraciones graves a nivel de casi todos los sistemas orgánicos del cuerpo humano con la aparición de diversas enfermedades como el síndrome de intestino y/o colon irritable, sobrecrecimiento bacteriano (fibromialgias, cefalea crónica), artritis, lupus sistémico, diversos cánceres, síndromes alérgicos y enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares. El butirato es el principal ácido graso de cadena corta y regulador epigenético conocido; previene e inhibe la carcinogénesis colónica. La administración de mezclas de probióticos en concentraciones elevadas ricas en *Bifidobacterias* es un factor normalizador de la concentración de ácidos grasos de cadena corta, especialmente el butirato, con todos los beneficios a corto y largo plazo en la homeostasis del cuerpo humano. Las esporas y hongos no tienen ninguna función en la regulación de la función inmune ni en la producción de AGCC. La dieta rica en vitaminas del complejo B tiene efecto benéfico en la concentración del butirato.

Fuentes de financiación

Revisión realizada sin apoyo financiero de alguna institución.

Bibliografía

- Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision nutrition and the microbiome, Part I: Current state of the science. *Nutrients*. 2019; 11, 923.
- O'Riordan JO, Collins K, Moloney GM, Knox GM y cols. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Molecular Cell Endocrinology*. 2022; 546: 111572.
- Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress*. 2016; 4: 23-33.
- Mirzaei R, Afaghi A, Babakhani S, Sohrabi MR, Hosseini-Fard SR y cols. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention. *Biomed Pharmacother*. 2021; 139: 111619.
- Jobin C. GPR109a: The missing link between microbiome and Good health? *Immunity*. 2014; 40: 8.
- Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett*. 2016; 625: 56-63.
- Sharon G, Garg N, Debelius J, Knights, Dorrestein PC, Mazmanian SK. Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell Metab*. 2014; 20: 719-30.
- Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaansen TFS, Boehme M, et al. The microbiota -Gut-Brain-Axis. *Physiol Rev*. 2019; 99: 1877-2013.
- Soto-Martin EC, Warnke I, Farquharson FM, Christodoulou M, Horgan G, Derrien M, et al. Vitamin biosynthesis by human gut butyrate-producing bacteria and crossfeeding in synthetic microbial communities. *mBio*. 2020; 11(4): e00886-20
- Belzer C, Chia LW, Aalvink S, Chamlagain B, Piironen V, Knol J, de Vos WM. Microbial metabolic networks at the mucus layer lead to diet-independent butyrate and vitamin B12 production by intestinal symbionts. *mBio*. 2017; 8: e00770-17.
- Chu D, Seferovic M, Pace RM, Aagaard KM. The microbiome in preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 52: 103-13.
- Rinninella E, Raouf P, Cintoni M, Franceschi, Abele G y cols. What is the healthy gut Microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet and disease. *Microorganisms*. 2019; 7: 14.
- Alshairi NA. The role of short-chain fatty acids in the interplay between a very low-calorie ketogenic diet and the infant gut microbiota and its therapeutic implications for reducing asthma. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 9580.
- Lewis G, Wang B, Shafei Jahani P, Hurrell BP, Banie H, Aleman, et al. Dietary Fiber-Induced Microbial Short Chain Fatty Acids Suppress ILC2-Dependent Airway Inflammation. *Front Immunol*. 2019; 10: 2051.
- Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Ma X. Butyrate: A double-edged sword for health. *Adv Nutr*. 2018; 9: 21-9.
- Yang M, Khoukaz L, Qi X, Kimchi ET, Staveley-O'Carroll KF, Li G. Diet and gut microbiota interaction-derived metabolites and intrahepatic immune response in NAFLD development and treatment. *Biomedicines*. 2021; 9: 1893.
- Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017; 19(1): 29-41.
- McOrist AL, Miller RB, Bird AR, Keogh JB, Noakes M, Topping DL, Conlon MA. Fecal butyrate levels vary widely among individuals but are usually increased by a diet high in resistant starch *J Nutr*. 2011; 141: 883-9.
- Silva IP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol*. 2020; 11: 25.
- Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune Netw*. 2014; 14(6): 277-88.
- Prentice PM, Schoemaker MH, Vervoort J, Hettinga K, Lambers TT, et al. Human milk short-chain fatty acid composition is associated with adiposity outcomes in infants. *J Nutr*. 2019; 149(5): 716-722.
- Park J, Kim CH. Regulation of common neurological disorders by gut microbial metabolites. *Exp Mol Med*. 2021; 53(12): 1821-33.
- Cavaleri F, Bashar E. Potential synergies of β -hydroxybutyrate and butyrate on the modulation of metabolism, inflammation, cognition, and general health. *J Nutr Metab* 2018; 2018: 7195760.
- Alshairi NA. The role of short-chain fatty acids in mediating very low-calorie ketogenic diet-infant gut microbiota relationships and its therapeutic potential in obesity. *Nutrients*. 2021; 13: 3702.
- Forero GJ, Forero SM. *Cómo y qué comer*. Ed. Libros en red-Amertown International; 2014. p. 99-109.
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary, Backhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016; 165: 1331-45.
- Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiome and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* 2016; 2016(7): 189-200.
- Liu L, Sadaghian Sadabad M, Gabarrini G, Lisotto P, von Martels JZH, Wardill HR, et al. Riboflavin supplementation promotes butyrate production in the absence of gross compositional changes in the gut microbiota. *Antioxid Redox Signal*. 2022 [En prensa]. doi: 10.1089/ars.2022.0033
- Gonçalves, P, Martel F. Regulation of colonic epithelial butyrate transport: Focus on colorectal cancer. *Porto Biomed J*. 2016; 3(1): 83-91.
- Suez J, Shapiro H, Elinav E. Role of the microbiome in the normal and aberrant glycemic response. *Clin Nutr Experimental*. 2016; 6: 59-73.
- Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost J, Brummer J. Review article: The role of butyrate on colonic function. *Alim Pharmacol Ther*. 2008; 27: 104-19.

32. Van de Wouw M, Schellekens HF, Dinan T, Cryan JF. Microbiota gut-brain axis: modulator of host metabolism and appetite. *J Nutr.* 2017; 147: 727-45.
33. Flkint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis O. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proc Nutr Soc.* 2015 ; 74: 13-22.
34. Arumugan M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada Y y cols. Enterotypes of de human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473: 174-80.
35. Saul RA: Genetic and genomic literacy in pediatric primary care. *Pediatrics* 2013; 132: S198.
36. García García M, Forero Gómez J, Sánchez García M, Fernandez-Fraga M. Regulación epigenética de la microbiota intestinal, sobre el hospedador. En: Álvarez-Catalayud G, Marcos A, Margolles A, eds. *Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica.* Madrid: Ergon; 2016. p. 59-70.
37. Fung C, McKnight RA, Lane RH. Environmental influences on epigenetics gene regulation. *Neoreviews.* 2013; 14: e121.
38. Wiese M, Bannister AJ. Two genomes, one cell: Mitochondrial-nuclear coordination via epigenetic pathways. *Mol Metab.* 2020; 38: 100942.
39. Dupraz L, Magniez A, Rolhuion N, Richard ML y cols. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate IL-17 production by mouse and human intestinal $\gamma\delta$ T cells. *Cell Report.* 2021; 36: 109332.
40. Nm Li Q, Ding C, Meng T, Lu W, Liu W, Hao H, Cao L. Butyrate suppresses motility of colorectal cancer cells via deactivating Akt/ERK signaling in histone deacetylase dependent manner. *J Pharmacol Sci.* 2017; 135(4): 148-55.
41. Tanno H, Fujii T, Hirano K, Maeno S, Tonzuka T, et al. Characterization of fructooligosaccharide and fructooligosaccharide-degrading enzymes in human commensal butyrate producers. *Gut Microbes.* 2021; 13(1): e1869503.
42. Liu L, Huh JR, Shah K. Microbiota and the gut-brain-axis: Implications for new therapeutic design in the CNS. *EBioMedicine.* 2022; 77: 103908.
43. Van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J Physiol.* 2018; 596 (20): 4923-44.
44. Liu S, Li E, Sun Z, Fu D, Duan G, Jiang M, et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder. *Sci Rep.* 2019; 9: 287.
45. Chen T, Noto D, Hoshino Y, Mizuno M, Miyake S. Butyrate suppresses demyelination and enhances remyelination. *J Neuroinflammation* 2019; 16: 165.
46. Knauf C, Abot A, Wemelle E, Cani PD. Targeting the enteric nervous system to treat metabolic disorders? "Enterosynes" as therapeutic gut factors. *Neuroendocrinol.* 2020; 110: 139-46.
47. O'Keefe S. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13: 691-706.

Resúmenes de los TFM del Máster en microbiota, probióticos y prebióticos de SEMiPyP-Universidad Europea de Madrid, curso 2021-2022

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):30-52

TFM-1. Impacto del tipo de alimentación sobre el desarrollo de la microbiota intestinal del lactante (lactancia materna exclusiva, lactancia artificial o lactancia mixta)

Alumna: Mónica Lores Guerrero¹

Tutoras: María Carmen Collado Amores², Cecilia Martínez-Costa³

¹Médico Cirujano, Ciudad de México. ²Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación, CIAL (CSIC-UAM), ³Catedrática de Pediatría. Universitat de Valencia.

Introducción

La leche materna (LM) es considerada referencia para la alimentación del lactante ya que influye en el desarrollo corporal y en su adecuado crecimiento, así como en la prevención de futuras patologías en la infancia y en la adultez. Sin embargo, mundialmente se estima que el 41% de los lactantes son alimentados con Lactancia Materna Exclusiva (LME) durante los primeros seis meses de vida, y tan solo un 45% continúa recibiendo LM hasta los dos años. En México la prevalencia de la LME es del 28,8%, principalmente como consecuencia de problemas psicológicos, fisiológicos, metabólicos, falta de información y educación sobre el tema, y por decisión propia de la madre; esto ha llevado a la administración de otras opciones de alimentación para el lactante como la Lactancia Artificial (LA) basada en el consumo de fórmula infantil y la Lactancia Mixta (LMx) combinando la LM con fórmula. En cuanto a la microbiota intestinal del lactante, se ha demostrado que el tipo de alimentación es uno

de los principales factores de impacto en la determinación de la composición y en su adecuado desarrollo los primeros mil días de vida, siendo la LM el estándar de oro. Es por esto que existe abundante evidencia sobre el impacto que tienen la LME y LA en el desarrollo y establecimiento de la microbiota intestinal del lactante. Sin embargo, la información sobre el impacto de la lactancia mixta sobre la microbiota intestinal es prácticamente nula a pesar de ser una práctica cada vez más frecuente a nivel mundial.

Objetivos

Comparar el impacto y diferencias de los distintos tipos de alimentación del lactante no ab lactado (LME, LA, LMx) sobre la microbiota intestinal, mediante una revisión bibliográfica actualizada, con el mayor grado de evidencia disponible. También, se busca enfatizar la falta de información que existe sobre la LMx y su impacto en la microbiota intestinal del lactante, y la evaluación posibles áreas de oportunidad a través de la suplementación de la fórmula infantil con probióticos y prebióticos, para lograr asimilar la composición de la microbiota intestinal a la del lactante alimentado con LME.

Metodología

Se realizó la búsqueda bibliográfica en *Pubmed* y *Scopus* utilizando palabras clave: “leche materna/humana”, “microbiota”, “fórmula infantil”, “lactancia mixta”, “lactancia materna”, “suplementación”, “probióticos”, “prebióticos” y sus combinaciones. También se utilizó información de otras fuentes (OMS, CDC, UNICEF, La Liga de la Leche, Uptodate, entre otras). Utilizamos metaanálisis, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y artículos de revisión \leq a 5

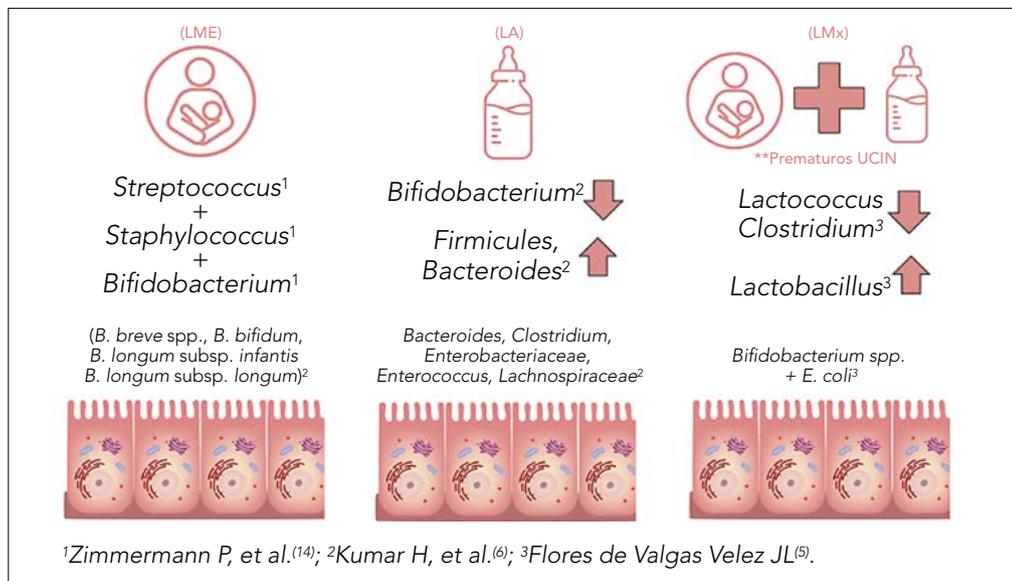


Figura 1 (TFM-1). Colonización de la microbiota intestinal del lactante según su tipo de alimentación (lactancia materna exclusiva, lactancia artificial, lactancia mixta).

años de antigüedad (con algunas excepciones ≥ 10 años), se excluyeron artículos sobre lactantes en etapa de alimentación complementaria/ablactación, malnutrición, microbiota extra-intestinal, eje intestino-cerebro, nutri-epigenética, fórmulas suplementadas con vitaminas.

Resultados

En cuanto a los lactantes alimentados con LME, su microbiota intestinal demostró ser menos diversa con mayor abundancia relativa de los géneros *Bifidobacterium*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. (Zimmermann et al., 2020). Así mismo, predomina la presencia de *B. breve* spp., *B. bifidum*, *B. longum* subsp. *infantis* y *B. longum* subsp. *longum*. (Kumar et al., 2020). A diferencia de la alimentación basada en LA, en la que la microbiota intestinal ha demostrado ser más diversa, con una mayor abundancia relativa de *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* y *Lachnospiraceae*. (Kumar et al., 2020). También se ha demostrado que existe una fuerte reducción en los niveles de *Bifidobacterium* y un aumento acelerado de *Firmicutes* y *Bacteroides*. (Kumar et al., 2020). Finalmente, a pesar de la escasa información, encontramos que la alimentación a base de LMx provocó en la microbiota intestinal de prematuros de la UCIN una mayor abundancia significativa y prevalencia de *Bifidobacterium* spp. y *E. coli*, acompañado de un aumento de UFC de *Lactobacillus* y una disminución de *Lactococcus* y *Clostridium*. (Flores de Valgas, 2017).

Por otro lado, la suplementación de la fórmula infantil con prebióticos 2'-FL y LNnT ha demostrado asimilar la microbiota intestinal a la del lactante alimentado con LME, en cuanto a diversidad y composición global, en comparación con los lactantes alimentados con fórmulas no suplementadas. (Boudry et al., 2021) También puede modular

la microbiota intestinal elevando niveles de Actinobacteria (*Bifidobacterium* spp.) y disminuyendo niveles de *Firmicutes* y *Proteobacteria*. (Kumar et al., 2020). En comparación con la suplementación a partir de FOS, FOS/GOS e inulina que solo ha demostrado beneficios sobre el ablandamiento de la consistencia de las heces del lactante. (Skórka et al., 2017). Así mismo, la suplementación con MOs durante los primeros cuatro meses de vida ha logrado modificar la composición general de la microbiota intestinal asimilándose a la de la microbiota de LME. (Estorinos et al., 2022)

En cuanto a la fórmula infantil suplementada con probióticos, se ha observado que en lactantes con APLV, la fórmula de caseína extensamente hidrolizada y LGG puede inducir mejor tolerancia a esta proteína, en comparación con EHCF sin LGG. (Canani et al., 2017) EHCF suplementada con LGG es capaz de aumentar la abundancia de productores de butirato en lactantes con APLV. (Canani et al., 2017) Es importante enfatizar que en el ensayo clínico aleatorizado, los lactantes que recibieron EHCF+LGG tuvieron una mayor probabilidad de lograr tolerancia a esta proteína a los 6 y 12 meses de edad. (Canani et al., 2017)

Conclusiones

El tipo de alimentación influye fuertemente en la composición y diversidad de la microbiota intestinal del lactante, siendo la LM el estándar de oro para la nutrición y adecuado desarrollo de la microbiota intestinal del lactante. En comparación con la administración de fórmula infantil, que se asocia a la disbiosis intestinal, teniendo consecuencias en la salud a corto y largo plazo. Por otro lado, a pesar de que la LMx es una práctica común mundialmente, la información sobre la colonización específica de la microbiota intestinal es limitada y/o prácticamente nula. Esto representa un área

de oportunidad para la investigación sobre el potencial efecto que tiene la mezcla de LM y fórmula infantil sobre el desarrollo de la microbiota intestinal. En cuanto a las fórmulas infantiles suplementadas, quedan dudas sobre los beneficios científicamente comprobados que pudieran tener sobre la microbiota intestinal del lactante; hasta ahora los resultados parecen ser prometedores, sin embargo, hace falta más evidencia para poder recomendar su uso preferencial de manera rutinaria.

Bibliografía

1. Berni Canani R, 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(6): 1906-13.e4.
2. Gaëlle B, et al. The relationship between breast milk components and the infant gut microbiota. *Front Nutr*. 2021; 8: 629740.
3. Contraindications to breastfeeding or feeding expressed breast milk to infants. Centers for Disease Control and Prevention, Centers for Disease Control and Prevention. 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/contraindications-to-breastfeeding.html>.
4. Estorninos E, Lawenko RB, Palestroque E, Sprenger N, Benyacoub J, Kortman GAM, et al. Term infant formula supplemented with milk-derived oligosaccharides shifts the gut microbiota closer to that of human milk-fed infants and improves intestinal immune defense: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2021; 115(1): 142-53.
5. Flores de Valgas Velez JL. Efecto de la leche humana y lactancia mixta sobre el desarrollo de la microbiota intestinal en neonatos pretérmino de un hospital de tercer nivel. Lima: 2018. Disponible en: https://repositorio.upeu.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12840/1491/Jehovanna_Tesis_Licenciatura_2018.pdf?sequence=5&isAllowed=y
6. Kumar H, Collado MC, Wopereis H, Salminen S, Knol J, Roeselers G. The bifidogenic effect revisited—ecology and health perspectives of bifidobacterial colonization in early life. *Microorganisms*. 2020; 8(12): 1855.
7. Lactancia Materna. UNICEF. Disponible en: <https://www.unicef.org/mexico/lactancia-materna>.
8. Perez-Escamilla R, Segura-Perez S. Maternal and economic benefits of breastfeeding. Edited by Abrams SA, Motil KJ. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/maternal-and-economic-benefits-of-breast-feeding?search=breastfeeding+benefits&source=search_result&selected-Title=2-150&usage_type=default&display_rank=2#H1636910109.
9. Reimers P, Shenker N, Weaver G, Coutsooudis A. Using donor human milk to feed vulnerable term infants: A case series in KwaZulu Natal, South Africa. *Int Breastfeed J*. 2018; 13: 43.
10. Skórka A, Pieścik-Lech M, Kołodziej M, Szajewska H. Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr*. 2018; 119(7): 810-25.
11. Togo A, Dufour JC, Lagier JC, Dubourg G, Raoult D, Million M. Repertoire of human breast and milk microbiota: a systematic review. *Future Microbiol*. 2019; 14: 623-41.
12. Urbaniak C, Gloor GB, Brackstone M, Scott L, Tangney M, Reid G. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer. *Appl Environ Microbiol*. 2016; 82(16): 5039-48.
13. World Health Day. La Leche League International. 2021. Disponible en: <https://www.llli.org/2021-world-health-day-improve-global-breast-feeding-practices>
14. Zimmermann P, Curtis N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *J Infect*. 2020; 81(1): 17-47.

15. González LD. Situación actual de la lactancia materna en México. Instituto Nacional de Salud Pública. 2020. Disponible en: https://www.insp.mx/resources/images/stories/2020/docs/situacion_%20actual_de_la_lactancia_materna_en-mexico.pdf

TFM-2. «One Health» y microbioma: ¿es el sistema alimentario la clave para personas sanas en una tierra sostenible?

Alumna: Faiza Hajji¹

Tutor: Guillermo Álvarez Calatayud²

¹Terapeuta holística especializada en la salud de mujeres y niños. Villanueva de la Vera (Cáceres). ²Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Enfoque One Health

La actividad humana tiene impacto sobre los ecosistemas del planeta con el cambio climático, la deforestación, la sexta extinción masiva... En esta nueva era del *Antropoceno*, el impacto se nota también en la salud humana: resistencia antimicrobiana, enfermedades crónicas no-transmisibles, obesidad, malnutrición... La recién pandemia del COVID-19 puso el foco en las zoonosis dando impulso al concepto *One Health/Una sola salud*.

One Health reconoce que la salud de los seres humanos, los animales y el medio ambiente están interconectados⁽¹⁾. Esta interconexión entre los diferentes ecosistemas, se ha podido comprobar también a nivel de las comunidades microbianas que componen el microbioma de cada uno de los ecosistemas^(2,3). En efecto, actúan como conectores entre los diferentes ecosistemas (humano, animal y ambiental). Por otra parte, la salud de cada uno de los ecosistemas depende en gran medida de la contribución de esas comunidades microbianas⁽⁴⁾.

El desarrollo de las tecnologías ómicas ha permitido un avance exponencial de estudios del microbioma de los diferentes ecosistemas, y las conclusiones de las investigaciones coinciden en que la salud de cada ecosistema depende del estado de eubiosis de su microbioma, eubiosis definiéndose como estado saludable y estable del microbioma con alta diversidad y abundancia de comensales⁽⁵⁾.

Al contrario, un estado de disbiosis está relacionado con la aparición de enfermedades, y se refiere al desequilibrio de la estructura y la composición del microbioma provocado por perturbaciones del huésped o del entorno. Suele estar asociado a pérdida de diversidad taxonómica y/o funcional⁽⁵⁾. Por lo tanto, el descubrimiento más importante hasta la fecha es que la diversidad del microbioma, y no un microorganismo en particular, es la clave de la resiliencia del microbioma.

Sin embargo, el sistema alimentario actual (agricultura y ganadería industrial/intensiva) es la mayor causa de pérdida

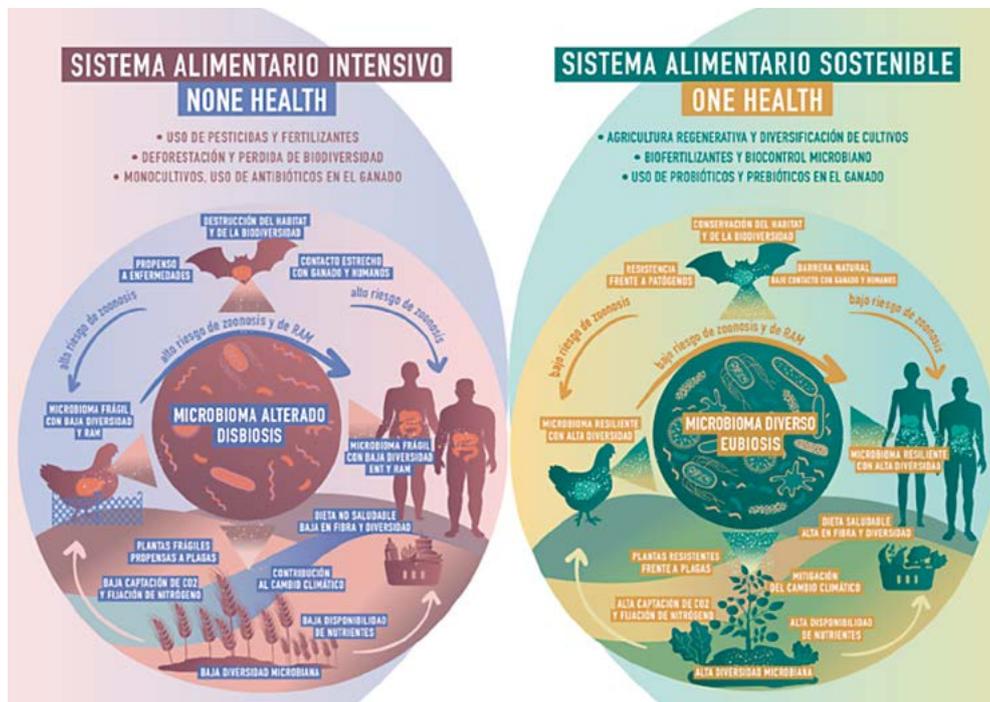


Figura 1 (TFM-2). Comparación entre un sistema alimentario intensivo y sostenible.

de biodiversidad, y favorece la aparición y la propagación de las enfermedades zoonóticas⁽⁶⁾. Este sistema contribuye a otros desafíos del *One Health* como la resistencia a los antimicrobianos (RAM), causada principalmente por la ganadería intensiva donde se emplean de manera profiláctica más del 70% de los antibióticos usados en el mundo⁽⁷⁾.

El origen del problema es, precisamente, la dieta que promueve este sistema: una dieta no saludable, baja en diversidad y fibra, y rica en carne y alimentos procesados con aditivos químicos, y residuos de pesticidas y antibióticos, que contribuye al aumento exponencial de las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT)⁽⁸⁾. La dieta actúa como un importante modulador del microbiota del tracto intestinal -donde están localizadas el 95% de las bacterias del microbioma humano- afectando su diversidad microbiana y por lo tanto la salud general del hospedador. Sin embargo, el microbioma intestinal humano ha perdido diversidad desde los cazadores-recolectores hasta la industrialización⁽⁹⁾.

El microbioma del suelo desempeña un papel importante en la productividad y la sostenibilidad del sistema agrícola, tales como el ciclo de los nutrientes, la estructura del suelo, la descomposición de la materia orgánica y las interacciones simbióticas y patógenas con las plantas. Además, el microbioma del suelo determina los procesos del ciclo biogeoquímico en la Tierra, que tienen implicaciones directas en la mitigación del cambio climático⁽⁴⁾. Por lo tanto, un microbioma de suelos saludable debería ser la prioridad sanitaria para la producción de alimentos. Al contrario, el uso de fertilizantes y pesticidas en la agricultura intensiva compromete la diversidad del microbioma del suelo.

Además de afectar a los microbiomas de los ecosistemas, el sistema alimentario actual participa en más de un tercio de las emisiones de efecto invernadero, contribuyendo al cambio climático, que a su vez compromete el *One Health*⁽¹⁰⁾, creando así, un círculo vicioso "*None Health*".

¿Y si la clave del *One Health* era el sistema alimentario?

Los complejos problemas sanitarios actuales no se pueden resolver con enfoques reduccionistas y fragmentados. Requieren un pensamiento sistémico como el que ofrece el *One Health*. Además, es necesario tratar las causas y no solamente los síntomas. El cambio a un mejor sistema alimentario mundial, más respetuoso de los microbiomas de los diferentes ecosistemas, resiliente y sostenible, proporciona una solución a los múltiples desafíos actuales que no solo reduce los riesgos de enfermedades y pandemias de origen zoonótico en el futuro⁽¹¹⁾, sino que también ayuda a minimizar los riesgos de enfermedades crónicas no transmisibles y de resistencia a los antimicrobianos, y a mitigar los efectos del cambio climático, actuando como palanca para iniciar el círculo virtuoso del *One Health*.

Otro sistema alimentario es posible: produciendo suficientes alimentos para la población mundial, proporcionando una dieta sana y diversificada, sin desperdicio, y a la vez aumentando la biodiversidad en general y restaurando/manteniendo la biodiversidad del suelo en particular, mejorando el rendimiento y la captación del CO₂^(10,12). Varios programas Europeos, tal como CIRCLES⁽¹³⁾, están en marcha para hacer realidad este cambio de sistema

alimentario y transitar hacia una agricultura y ganadería regenerativas.

Los profesionales de la Salud también tienen un rol importante. Pueden actuar como agentes de cambio, y ayudar a impulsar una transformación importante en la sociedad: más allá de tratar síntomas, desvelar las causas, cuidando y modulando el microbioma humano no solamente con el empleo de prebióticos, probióticos y post-bióticos sino también con la dieta como herramienta para modular el microbioma a largo plazo y de manera duradera. Los sanitarios pueden aconsejar a sus pacientes adoptar un dieta sana y sostenible, incitándolos a cuidar la elección de sus alimentos y su proveniencia. Favoreciendo así una conciencia individual que aumentara la demanda para alimentos sanos y sostenibles, que a su vez acelerara la transición del sistema alimentario. *Si los profesionales de la salud participan en este cambio de paradigma, el impacto será muy grande tanto a nivel de la salud humana como el del planeta Tierra* (declaración del colegio de médicos en España)⁽¹⁴⁾.

Por fin, la colaboración interdisciplinaria está en el centro del concepto *One Health*. Las innovaciones basadas en el microbioma son de vital importancia para hacer realidad una verdadera bioeconomía sostenible, ya que proporcionan una gran cantidad de compuestos que son beneficiosos para la producción de alimentos en particular, y el *One Health* en general⁽¹⁵⁾.

Bibliografía

1. Mackenzie JS, Jeggo M. The one health approach—why is it so important? *Trop Med Infect Dis.* 2019; 4(2): 88.
2. Trinh P, Zaneveld JR, Safranek S, Rabinowitz PM. One health relationships between human, animal, and environmental microbiomes: A mini-review. *Front Public Health.* 2018; 6: 235.
3. van Bruggen AHC, Goss EM, Havelaar A, van Diepeningen AD, Finckh MR, Morris JG Jr. One health - cycling of diverse microbial communities as a connecting force for soil, plant, animal, human and ecosystem health. *Sci Total Environ.* 2019; 664: 927-37.
4. Banerjee S, van der Heijden MGA. Soil microbiomes and one health ». *Nat Rev Microbiol.* 2022.
5. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020; 8(1) 103.
6. Tonissen P. IPBES Guest Article: COVID-19 stimulus measures must save lives, protect livelihoods, and safeguard nature to reduce the risk of future pandemics. *IPBES Secretariat.* 2020.
7. How do we reduce antibiotic resistance from livestock? *Our World in Data*, <https://ourworldindata.org/antibiotic-resistance-from-livestock>.
8. Ashkan A, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet.* 2019; 393 (10184): 1958-72.
9. Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the Industrialized Microbiota. *Science.* 2019; 366(6464): eaaw9255.
10. Regenerative agriculture in Europe. EASAC-science advice for the benefit of Europe. Disponible en: <https://easac.eu/publications/details/regenerative-agriculture-in-europe/>
11. Tonissen P. IPBES #PandemicsReport: Escaping the “Era of Pandemics”. *IPBES Secretariat.* 2020. Disponible en: <https://ipbes.net/pandemics>.
12. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the anthropocene: the eat–lancet commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet.* 2019; 393 (10170): 447-92.
13. <https://circlesproject.eu>
14. https://www.cgcom.es/sites/main/files/files/2022-05/alianza_medica_amcc.pdf
15. Annelein M, et al. Calling for a systems approach in microbiome research and innovation. *Curr Opin Biotechnol.* 2022; 73: 171-78.

TFM-3. El microbioma oral en salud y enfermedad. Probióticos como estrategia para modular el microbioma oral y restablecer el equilibrio

Alumno: Carlos Lagares Freire¹
Tutora: Natalia Molinero García²

¹Médico odontólogo. Universidad Europea de Madrid. ²Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación, CSIC. Madrid

Introducción

El microbioma oral comprende la comunidad microbiana más numerosa y diversa después de la intestinal. El microbioma oral se va configurando a lo largo de la vida del individuo, adaptándose a diferentes condiciones y cambios que se producen por diversos factores intrínsecos y extrínsecos del huésped. La forma actual de entender las enfermedades orales, como un desequilibrio en la relación microbiota-huésped y los factores del microambiente oral, abre un nuevo enfoque preventivo y terapéutico en las enfermedades orales con el fin de restablecer la microbiota saludable y restaurar el equilibrio, en el que el uso de probióticos es una herramienta fundamental. Este trabajo pretende revisar los distintos resultados publicados de los estudios clínicos con probióticos para la salud oral con el fin de evaluar su posible eficacia y utilidad como potencial estrategia preventiva o terapéutica en las enfermedades orales.

Uso de probióticos en patologías orales

Los estudios clínicos existentes respecto al uso de probióticos para la prevención de la caries han sido muy heterogéneos en cuanto a cepas, concentraciones, métodos de aplicación y medición de los resultados. Por otro lado, un factor fundamental que influye en las distintas conclusiones de estos estudios de prevención y tratamiento de caries con probióticos es el origen del probiótico, ya la ecología del medio es fundamental para que el probiótico pueda instalarse en el ambiente y ejercer un efecto modulador y beneficioso. Por ello, se han dividido los estudios disponibles con probióticos orales utilizados hasta el momento según su origen: oral y extraoral.

La mayoría de los estudios disponibles se han realizado con probióticos de origen extraoral han utilizado cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Sin embargo, se sabe que estos microorganismos producen ácido, planteamiento que favorece la fisiopatología de la caries. Aun así, la mayoría de los estudios clínicos han obtenido buenos resultados, aunque esta acción se ha mantenido solo de forma transitoria y se necesitarían nuevas formulaciones para que su efecto se mantuviera en el tiempo.

Los estudios clínicos disponibles que evalúan la eficacia del tratamiento con probióticos para la prevención y tratamiento de la caries revelan que aquellos de origen oral, como *L. salivarius* y *S. dentisani*, son las opciones más prometedoras, sin embargo, a pesar de que ciertas cepas concretas sí han mostrado buenos resultados en el tratamiento de la caries, la falta de consenso en los resultados de los estudios disponibles no permite determinar evidencia científica suficiente para establecer unos criterios terapéuticos estándar.

El tratamiento clásico de la enfermedad periodontal se basa en las medidas preventivas de higiene habituales y en la eliminación mecánica de la placa y el sarro situado en las bolsas periodontales, utilizando la técnica de raspado y alisado radicular. A veces, según el estado de la enfermedad es necesario combinar este tratamiento mecánico junto con antibióticos sistémicos o mediante su aplicación a través de sistemas de administración local como tiras, películas, fibras, pastas y geles. Sin embargo, es posible que las bacterias patógenas no se eliminen por completo en las bolsas periodontales profundas debido a las dificultades en el acceso a esta zona. Además, es necesario el tratamiento del estado inflamatorio asociado. Por ello, al igual que en el caso del tratamiento de la caries, en las últimas décadas se ha propuesto el uso de probióticos en la prevención y tratamiento de la enfermedad periodontal, con el fin de restablecer el equilibrio microbiano en la cavidad oral y disminuir la inflamación.

En el tratamiento de la enfermedad periodontal, las especies más utilizadas en estudios clínicos han sido *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, de origen oral son los que mejores resultados proporcionan. Cepas de *L. reuteri* parecen ser la opción más indicada para el tratamiento de la periodontitis, siempre y cuando se acompañe de tratamiento periodontal básico de raspado y alisado radicular, aun así, todos los estudios hasta la fecha concluyen que son necesarios más estudios para poder usar los probióticos en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Para el tratamiento de la halitosis además de incidir en factores de riesgo como el tabaco, el alcohol y la boca seca, se recuerda la importancia de todas las medidas de higiene bucal habitual incluyendo los limpiadores de lengua. Respecto al uso de probióticos, la cepa *Streptococcus salivarius* K12 ha mostrado resultados muy prometedores siempre y cuando se acompañe también de un tratamiento profesional

como la profilaxis bucal, la limpieza local de la lengua y el uso de antisépticos

En el caso de la candidiasis oral, los tratamientos que mejores resultados han mostrado son aquellos realizados con cepas de *Lactobacillus* de origen oral en candidiasis asociada a prótesis dentales y personas mayores, aunque por el momento no existe evidencia científica en candidiasis oral convencional.

Conclusiones

1. El conocimiento sobre el microbioma oral y su relación con la salud, y la falta de tratamientos no invasivos y eficaces frente a algunas patologías orales, revela la necesidad de nuevas herramientas preventivas y terapéuticas basadas en el microbioma oral y el restablecimiento del equilibrio. Los probióticos se presentan como una prometedora estrategia no invasiva de prevención y tratamiento.
2. En la actualidad no existe evidencia científica de la eficacia del uso de probióticos en el manejo de la caries en la población adulta. Sin embargo, existe evidencia de que los suplementos probióticos parecen reducir la incidencia de caries en pacientes infantiles con alto riesgo de caries, así como de su utilidad en el tratamiento de la periodontitis, halitosis y candidiasis oral combinado con las terapias tradicionales.
3. Los ensayos clínicos llevados a cabo utilizan distintas cepas probióticas, dosis y protocolos de administración, proporcionando resultados muy diversos e incluso contrarios. Es necesario estandarizar y acordar las cepas utilizadas y los protocolos en los ensayos con el fin de determinar la eficacia real, confirmar que su uso es beneficioso, seguro y rentable y establecer estándares terapéuticos.
4. La patogenia de las enfermedades orales está relacionada con una disbiosis oral, sin embargo, los estudios clínicos mayoritariamente se centran en la inhibición de patógenos concretos. Son necesarios más estudios que analicen el efecto de los probióticos en la modulación del microbioma oral a nivel global, y profundizar en sus efectos a nivel funcional y metabólico.
5. El uso de simbióticos se presenta como una buena herramienta para promover la colonización de la cavidad oral por el probiótico y una modulación del microbioma, sin embargo, son necesarios estudios clínicos para determinar las mejores formulaciones y su eficacia. Además, el trasplante de microbiota oral se propone como un nuevo campo de estudio con gran potencial.
6. Además de evaluar la eficacia, se requiere más investigación dirigida a establecer cuál es la mejor forma de presentación para que la administración sea fácil, bien aceptada por los pacientes y práctica. Por otro lado, el enfoque de la medicina personalizada y la optimización de los tratamientos podrá ser un aspecto clave en la eficacia de los mismos.

Bibliografía

1. Cornejo Ulloa P, van der Veen M., Krom BP. Review: modulation of the oral microbiome by the host to promote ecological balance. *Odontology*. 2019; 107(4): 437-48.
2. Di Pierro F, Zanvit A, Nobili P, Risso P, Fornaini C. Cariogram outcome after 90 days of oral treatment with streptococcus salivarius M18 in children at high risk for dental caries: results of a randomized, controlled study. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2015; 7: 107-13.
3. Ferrer MD, López-López A, Nicolescu T, Salavert A, Méndez I, Cufié J, et al. A pilot study to assess oral colonization and pH buffering by the probiotic streptococcus dentisani under different dosing regimes. *Odontology*. 2020; 108(2): 180-87.
4. Ishikawa H, Aiba Y, Nakanishi M, Oh-hashii Y, Koga Y. Suppression of periodontal pathogenic bacteria in the saliva of humans by the administration of lactobacillus salivarius TI 2711. *J Jpn Soc Periodontol*. 2003; 45(1): 105-12.
5. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature reviews. Microbiology*. 2018; 16(12): 745-59.
6. Marsh PD. In sickness and in health—what does the oral microbiome mean to us? An ecological perspective. *Adv Dent Res*. 2018; 29(1): 60-5.
7. Masdea L, Kulik EM, Hauser-Gerspach I, Ramseier AM, Filippi A, Waltimo T. Antimicrobial activity of streptococcus salivarius K12 on bacteria involved in oral malodour. *Arch Oral Biol*. 2012; 57(8): 1041-7.
8. Matsuoka T, Sugano N, Takigawa S, Takane M. Effect of oral lactobacillus salivarius ti2711 (Is1) administration on periodontopathic bacteria in subgingival plaque. *J Jpn Soc Periodontol*. 2006; 48(4): 315-24.
9. Mira A, Simon-Soro A, Curtis MA. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *J Clin Periodontol*. 2017; 44 (Suppl 18): S23-S38.
10. Morales A, Contador R, Bravo J, Carvajal P, Silva N, Strauss F.-J, Gamonal J. Clinical effects of probiotic or azithromycin as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of stage III periodontitis: A pilot randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2021; 21(1): 12.
11. Mundula T, Ricci F, Barbetta B, Baccini M, Amedei A. Effect of probiotics on oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2019; 11(10): Art. 10.
12. Rosier BT, Bueta E, Moya-Gonzalez EM, Artacho A, Mira A. Nitrate as a potential prebiotic for the oral microbiome. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 12895.
13. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: mechanisms that prevent dysbiosis. *J Dent Res*. 2018; 97(4): 371-80.
14. Sampaio-Maia B, Monteiro-Silva F. Acquisition and maturation of oral microbiome throughout childhood: An update. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014; 11(3): 291-301.
15. Santonocito S, Giudice A, Polizzi A, Troiano G, Merlo EM, Sclafani R, et al. A cross-talk between diet and the oral microbiome: Balance of nutrition on inflammation and immune system's response during periodontitis. *Nutrients*. 2022; 14(12): 2426.

TFM-4. Los psicobióticos en la salud mental infantil-juvenil

Alumna: Marta Ubiñana Echarte¹

Tutor: Guillermo Álvarez Calatayud²

¹Médico. Máster en Neuropsiquiatría Infantil (UAB) y Máster en Neuropsicología infantil (UPO). Barcelona. ²Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción

Se estima que uno de cada ocho niños tiene algún trastorno mental a lo largo de su infancia y adolescencia (Barican et al., 2022); muchos de estos niños van a recibir un psicofármaco. La revista *World Psychiatry* publicó en el año 2020 un artículo (Solmi et al.) basado en una metarvisión en la que se analizó la evidencia existente sobre la seguridad y tolerabilidad del uso de 80 medicamentos psicotrónicos (antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos contra el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, TDAH, y estabilizadores del estado de ánimo) en una muestra de 337 686 niños y adolescentes. Concluyó que las pruebas sobre efectos secundarios de psicofármacos son insuficientes o de poca calidad; siendo los psicoestimulantes los psicofármacos más estudiados. Además, identificó como efectos secundarios más frecuentes de los antidepresivos las náuseas/vómitos y síntomas extrapiramidales; de los antipsicóticos fueron la sedación, síntomas extrapiramidales y ganancia de peso; de los fármacos para el TDAH fueron la anorexia, insomnio, pérdida de peso, dolor abdominal e hipertensión. Así pues, se evidencia que el uso de psicofármacos en la infancia no está extensamente estudiado y que tiene importantes efectos adversos, provocando que en ocasiones para conseguir una modificación del comportamiento se desequilibre la salud integral de los niños.

La salud mental está estrechamente ligada al equilibrio de la microbiota intestinal debido a la existencia del eje intestino-microbiota-cerebro, detectándose disbiosis en los trastornos mentales. Las bacterias intestinales pueden afectar el SNC por diferentes mecanismos, como la producción de metabolitos capaces de modificar la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica; la interacción con células dendríticas de la lámina propia intestinal que producen citoquinas inductoras de la diferenciación de linfocitos vírgenes en linfocitos efectores o reguladores; la estimulación de enterocitos para liberar zonumina y provocar aumento de la permeabilidad intestinal; y la liberación de neurotransmisores (GABA, NA, 5-HT). Se ha evidenciado que la microbiota modula la maduración y la función de la microglía, célula inmune encefálica que dirige la poda sináptica y la diferenciación neuronal. Por eso, las situaciones de disbiosis intestinal pueden generar, cuando la afectación de la microbiota intestinal sucede en edades tempranas del desarrollo, alteraciones de la estructura y la función del SNC del individuo y dar lugar a trastornos del neurodesarrollo en individuos genéticamente predisuestos.

En consecuencia, la modulación de la microbiota mediante probióticos restaurando la eubiosis podría modificar la salud mental. De hecho, existen estudios clínicos que han hallado resultados favorables en el uso de probióticos y/o prebióticos o transferencia de microbiota fecal para mejorar la salud mental.

Objetivo

El objetivo de este trabajo es revisar los estudios publicados en los últimos cinco años referentes al uso de psicobióticos en la sintomatología de la población infanto-juvenil con alteraciones de salud mental con el fin de conocer su eficacia demostrada hasta el momento actual.

Material y método

Se buscaron artículos en las bases de datos: Cochrane y PubMed (con el filtro fecha de publicación 5 años).

Resultados

En esta revisión bibliográfica no se hallaron resultados para la búsqueda del uso de psicobióticos en niños con ansiedad. Tampoco se hallaron resultados para el uso de probióticos en la depresión ni en la anorexia en población infantil. Para el TDAH la búsqueda aportó seis resultados, tres de ellos eran revisiones y tres eran estudios. La revisión de Checa-Ros de 2021 concluyó que existe cierta evidencia que sugiere un papel terapéutico del microbioma intestinal en pacientes pediátricos con TDAH, y la revisión de Kalenik et al., de 2021 concluyó que existe poca investigación para poder hablar de una evidencia sólida respecto a las terapias basadas en intervenciones dirigidas a modificar la microbiota intestinal. La revisión de Rosi et al., de 2020 en la que se estudia el uso de tratamientos no farmacológicos (no exclusivamente de los psicobióticos) habla de resultados preliminares.

La más reciente revisión sistemática y metaanálisis sobre autismo y psicobióticos se publicó en abril de 2022 en la revista *Journal of medical microbiology*. Sus resultados fueron que los psicobióticos no confieren una mejora significativa de los síntomas de autismo ni los síntomas asociados gastrointestinales. Concluyeron que los resultados eran consecuencia de los pocos ensayos clínicos controlados aleatorizados existentes (Song et al. 2022). Otra revisión sistemática del mismo mes de abril de 2022, que incluyó 21 artículos de ensayos clínicos, halló que los probióticos y los prebióticos mejoraban el comportamiento, los síntomas gastrointestinales y el equilibrio de la microbiota intestinal de niños con autismo (Amadi et al. 2022). Alvares et al., llevaron a cabo una revisión sistemática en el año 2021 que incluyó dos ensayos clínicos controlados aleatorizados que estudiaban el efecto de los probióticos en niños con autismo y concluyeron que existía una baja evidencia del beneficio del uso de probióticos y que por lo tanto podía estar justificado su uso como terapia complementaria.

Una revisión anterior (Martínez-González & Andreo-Martínez, 2020), que también incluyó solo ensayos clínicos, concluyó que los resultados de los estudios con psicobióticos o transferencia de microbiota sugieren cambios en la sintomatología de autismo, en la clínica gastrointestinal y en la composición de la microbiota intestinal. Al mismo

resultado llegaron Yang et al., en su revisión sistemática de 2020.

Conclusiones

Son muy pocos los estudios clínicos con muestras de población infanto-juvenil. Esto constata que la investigación de los psicobióticos en niños está en una fase inicial. Adicionalmente, los procesos metabólicos de las bacterias difieren entre géneros y a veces entre especies o cepas, por lo que los efectos de los probióticos sobre el huésped hallados para unas bacterias no tienen por qué coincidir con otras cepas. Así, es difícil extrapolar el efecto de una cepa a todos los probióticos y concluir de manera genérica que los probióticos tienen efectos beneficiosos sobre la salud mental. Hacen falta más estudios clínicos aleatorizados controlados doble ciego para poder hacer revisiones sistemáticas y metaanálisis que permitan hablar de evidencia científica. No obstante, que no exista una evidencia científica del beneficio del uso de probióticos en salud mental infanto-juvenil, por la falta de estudios clínicos en muchos de los trastornos, no significa que no se pueda recomendar el uso de algunos psicobióticos, ya que hasta el momento no se han evidenciado efectos adversos del uso de cepas seguras y pueden conferir efectos positivos sobre la salud general del niño. Asimismo, en Autismo sí se han hallado revisiones sistemáticas con resultados positivos, aunque discretos, y en TDAH existen revisiones que también apuntan a un beneficio.

Bibliografía

1. Amadi CN, Orish CN, Frazzoli C, Orisakwe OE. Dietary interventions for autism spectrum disorder: An updated systematic review of human studies. *Psychiatriki*. 2022; 33(3): 228-42.
2. Alvares MA, Serra M, Delgado I, Carvalho JC, Sotino T, Ali YA, et al. Use of probiotics in pediatric patients with autism spectrum disorder: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2021; 67(10): 1503-7.
3. Barican JL, Yung D, Schwartz C, Zheng Y, Georgiades K, Waddell C. Prevalence of childhood mental disorders in high-income countries: A systematic review and meta-analysis to inform policymaking. *Evid Based Ment Health*. 2022; 25(1): 36-44.
4. Checa-Ros A, Jeréz-Calero A, Molina-Carballo A, Campoy C, Muñoz-Hoyos A. Current evidence on the role of the gut microbiome in adhd pathophysiology and therapeutic implications. *Nutrients*. 2021; 13(1): 249.
5. Kalenik A, Kardaś K, Rahnama A, Sirojć K, Wolańczyk T. Gut microbiota and probiotic therapy in ADHD: A review of current knowledge. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 110: 110277.
6. Martínez-González AE, Andreo-Martínez P. Prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation in autism: A systematic review. Prebióticos, probióticos y trasplante de microbiota fecal en el autismo: una revisión sistemática. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2020; 13(3): 150-64.
7. Rosi E, Grazioli S, Villa FM, Mauri M, Gazzola E, Pozzi M, Molteni M, Nobile M. Use of non-pharmacological supplementations in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: A critical review. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1573.
8. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2022; 27(1): 281-95.

9. Song W, Zhang M, Teng L, Wang Y, Zhu L. Prebiotics and probiotics for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Med Microbiol.* 2022; 71(4): 001510.
10. Yang J, Fu X, Liao X, Li Y. Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2020; 293: 113471.

TFM-5. Caracterización de bacterias ácido lácticas con capacidad probiótica aisladas de la bebida fermentada tradicional Chicha de Guíñapo

Alumna: Natalia López Álvarez¹
Tutor: Abelardo Margolles Barros²

¹Ingeniera Biotecnóloga. Perú. ²Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos de Asturias. CSIC.

Introducción

La Chicha de Jora, es una bebida fermentada tradicional de Perú, esta bebida es elaborada mediante un proceso fermentativo de diferentes etapas; las cuales son, la cocción, filtración, inoculación y fermentación. La materia prima utilizada en el sur del Perú en la ciudad de Arequipa es el guíñapo (maíz negro germinado) por ello se denomina Chicha de Guíñapo.

Metodología

La presente investigación tuvo como objetivo el aislamiento y caracterización de bacterias ácido lácticas mediante técnicas microbiológicas y moleculares.

Resultados

Se lograron aislar 12 cepas que mostraron las características microbiológicas de cepas bacterias ácido lácticas (BAL), al ser identificadas molecularmente mediante secuenciación del gen ribosomal 16S, la mayoría de las cepas corresponden al género de *Lactiplantibacillus plantarum*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus fabifermentans* y adicionalmente *Leuconostoc mesenteroides*. Las cepas aisladas presentan actividad antimicrobiana; la cual fue demostrada frente a cepas patógenas *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Finalmente, tres de las cepas aisladas fueron sometidas a condiciones de pH gastrointestinal *in vitro*, de las cuales solo una cepa mostró capacidad de supervivencia.

Conclusiones

Se identificó molecularmente a las cepas aisladas de la Chicha de Guíñapo, las cuales pertenecen al género *Lactobacillus*, siendo la especie más representativa *Lactiplantibacillus plantarum*, los resultados de este estudio nos brindaron importante información sobre los posibles usos probióticos de estas bacterias y sus beneficios en la microbiota intestinal.

Bibliografía

1. Álvarez Novoa. Picanterías y chicherías del Perú. Patrimonio Cultural de la Nación. 1st ed. Porres USM, editor. Lima: Iglesias J. 2017
2. Bustamante C. (2017). Purple corn fact sheet. resumen de comercio. Lima: Ministerio de agricultura y riego, Dirección Agrícola de Perú.
3. Chilton SN, Burton JP, Reid G. Inclusion of fermented foods in food guides around the world. *Nutrients.* 2015; 7: 390-404.
4. Cuamatzin-García L, Rodríguez-Rugarcía P, El-Kassis EG, Galicia G, Meza-Jiménez ML, Baños-Lara M, et al. Traditional fermented foods and beverages from around the world and their health benefits. *Microorganisms.* 2022; 10(6): 1151.
5. Dharumaurai D, Alwarappan S. Advances in probiotics. *Microorganisms in food and health.* Academic Press, Elsevier; 2021.
6. Fidanza M, Panigrahi P, Kollmann TR. *Lactiplantibacillus plantarum*-Nomad and ideal probiotic. *Front Microbiol.* 2021; 12: 712236.
7. Rebaza-Cardenas TD, Silva-Cajaleón K, Sabater C, Delgado S, Montes-Villanueva ND, Ruas-Madiedo P. “Masato de Yuca” and “Chicha de Siete Semillas” two traditional vegetable fermented beverages from Peru as source for the isolation of potential probiotic bacteria. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021 [En prensa]. doi: 10.1007/s12602-021-09836-x.
8. Byakika S, Muzira Mukisa I, Byenkya Byaruhanga Y, Muyanja C. A review of criteria and methods for evaluating the probiotic potential of microorganisms. *Food Rev Int.* 2019; 35(5): 427-66.
9. Yépez A, Luz C, Meca G, Vignolo G, Mañes J, Aznar R. Biopreservation potential of lactic acid bacteria from Andean fermented food of vegetal origin. *Food Control.* 2017; 78: 393-400.

TFM-6. Eje microbiota-intestino-cerebro y su influencia en la demencia tipo Alzheimer. Posibilidades terapéuticas de los psicobióticos

Alumna: Raquel Sánchez de Arriba¹
Tutora: Mónica de la Fuente del Rey²

¹Médico especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ²Catedrática de Fisiología. Universidad Complutense de Madrid.

Introducción

La demencia tipo Alzheimer es la clase más frecuente de demencia constituyendo un 60-70% de los casos, y su prevalencia está aumentando. Se caracteriza por el depósito en diferentes zonas cerebrales de placas de amiloide beta (A β) y de ovillos neurofibrilares, lo que conduce a neuroinflamación y deterioro cognitivo progresivo.

Las disbiosis intestinales pueden afectar la homeostasis cerebral a través del eje microbiota-intestino-cerebro desempeñando así un papel importante en la patogénesis de los trastornos neurodegenerativos. Ello ha llevado a proponer a los psicobióticos, una subclase de probióticos, como una posibilidad terapéutica en el tratamiento de estas enfermedades.

Objetivos

Descripción del eje microbiota-intestino-cerebro, valorar el papel potencial de la microbiota intestinal en la enferme-

dad de Alzheimer (EA), recopilar psicobióticos y valorar su posible papel en el tratamiento de la EA.

Eje microbiota-intestino-cerebro

Este eje refleja la comunicación bidireccional y constante entre el sistema nervioso central (SNC) y el tracto gastrointestinal (TGI). Está constituido por la microbiota, el sistema nervioso entérico (SNE), el sistema nervioso autónomo (SNA), el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA), el sistema neuroinmune y el SNC.

Dentro del SNA, el nervio vago constituye la vía más directa de comunicación entre el intestino y el cerebro recibiendo las señales de la microbiota directa o indirectamente a través de metabolitos bacterianos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) o neurotransmisores. El SNE funciona como un auténtico cerebro y establece una estrecha relación con el SNC y con la inmunidad intestinal. El tracto gastrointestinal alberga la comunidad más amplia y compleja de células inmunes del organismo y están en comunicación constante con la microbiota intestinal; muchos metabolitos microbianos tienen propiedades inmunomoduladoras. El eje HHA interactúa con vías neuronales y no neuronales de comunicación entre el intestino y el cerebro afectando así a esta señalización.

La microbiota sintetiza y responde a neurotransmisores implicados en los procesos cognitivos del hospedador. Además, los AGCC que sintetiza pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) e influir en una serie de procesos modificando la comunicación neuronal y el comportamiento.

El conseguir un adecuado funcionamiento del eje microbiota-intestino-cerebro depende del establecimiento de un apropiado diálogo entre la microbiota intestinal y los sistemas homeostáticos del organismo (nervioso, endocrino e inmune).

Enfermedad de Alzheimer

Es la causa más frecuente de demencia en adultos. Se han implicado múltiples factores en su etiopatogenia: envejecimiento, factores medioambientales, genéticos, enfermedad cardiovascular, disbiosis intestinales. Todos ellos pueden producir depósito de placas de A β y formación de ovillos neurofibrilares, y estos a su vez producirán neuroinflamación, disfunción del sistema inmune, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo.

Estudios en animales han demostrado que las disbiosis intestinales están implicadas en el inicio, desarrollo y progresión de la EA. Estudios en humanos han concluido que varias cepas bacterianas están asociadas con funciones cognitivas y síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EA. En estadios avanzados de la EA existe una disbiosis caracterizada por cambios en la diversidad y en la composición de la microbiota, con aumento de taxones proinflamatorios y disminución de antiinflamatorios.

Los tratamientos disponibles actualmente son sintomáticos y ofrecen relativamente pocos beneficios. Por ello es necesario desarrollar terapias innovadoras como sería la manipulación de la microbiota intestinal. Los psicobióticos son probióticos que, cuando se consumen en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud mental del hospedador a través de su interacción con las bacterias intestinales. Incluyen cepas de bacterias probióticas que regulan la comunicación bidireccional del eje microbiota-intestino-cerebro a través de la modulación, entre otros, de la permeabilidad intestinal, la síntesis de neurotransmisores y hormonas, la expresión de receptores y la estimulación de vías metabólicas. Pueden producir o activar la producción de AGCC, péptidos enteroendocrinos y citoquinas antiinflamatorias. Además, pueden modular la función inmune mejorando los procesos de neuroinflamación. También modulan el eje HHA evitando su hiperactivación producida por disbiosis intestinales y procesos inflamatorios. Asimismo, poseen actividad antioxidante y antiinflamatoria reduciendo el estrés oxidativo y mejorando la función mitocondrial, lo cual optimiza funciones cognitivas.

Estudios con psicobióticos en modelos animales de EA han confirmado que la modulación de la microbiota inducida por estos compuestos produce efectos beneficiosos disminuyendo la inflamación, mejorando el comportamiento, reduciendo la agregación de A β y enlenteciendo la progresión de la enfermedad.

Aún no existe suficiente evidencia de los estudios clínicos con psicobióticos en pacientes con EA ya que los metaanálisis realizados hasta ahora muestran resultados poco concluyentes. Cuando se observan resultados positivos suelen estar relacionados con disminución de marcadores de inflamación y de estrés oxidativo. En el cuadro adjunto al final se incluye un resumen de los principales estudios realizados en este sentido.

Conclusiones

1. El papel de la microbiota intestinal en el eje intestino-cerebro es actualmente evidente, afectando el desarrollo y función del SNC.
2. Las disbiosis pueden conducir a una respuesta inflamatoria sistémica y afectar la respuesta inmune de la microglía en el cerebro, y la interacción de la microbiota intestinal con el hospedador incide en el desarrollo de la neurodegeneración.
3. Modificar la composición de la MI mediante la suplementación con psicobióticos puede crear nuevas opciones tanto preventivas como terapéuticas en la EA.
4. Los metabolitos producidos por estos microorganismos como AGCC, compuestos antioxidantes y neurotransmisores pueden regular diversas vías metabólicas que están alteradas en la EA.
5. Debido a que la patogénesis de la EA es muy compleja, es posible que se tengan que desvelar nuevas vías en el mecanismo de acción de los psicobióticos.

Tabla 1 (TFM-6). Estudios sobre psicobióticos en humanos con EA y DCL (deterioro cognitivo leve).

Autor y referencia	Tipo de estudio	Sujetos	Tipo de psicobiótico	Dosis	Duración	Efecto fisiológico	Mecanismo de acción
Akbari et al. 2016 ⁽⁸⁾	Doble ciego RCT	60 pacientes con EA Edad: 60-90	Múltiple: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i>	200 ml/d de leche conteniendo 2×10^9 UFC/g	12 semanas	Mejora de la función cognitiva y algunas funciones metabólicas	↓ MDA ↓ PCR ↑ CTA
Agahi et al. 2018 ⁽⁹⁾	Doble ciego RCT	48 pacientes con EA Edad: 65-90	Múltiple: <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	3×10^9 UFC/d	12 semanas	En pacientes con EA severa, la toma de psicobióticos no influyó en las funciones cognitivas ni bioquímicas	No definido
Tamtaji et al. 2019 ⁽¹¹⁾	Doble ciego RCT	53 pacientes con EA Edad: 65-90	Múltiple: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> Selenio	2×10^9 UFC/d Selenio: 200 µg/d	12 semanas	Mejora de la función cognitiva y de algunos perfiles metabólicos	↑CTA ↑ NO ↓ PCR ↓ MDA
Ton et al. 2020 ⁽¹⁰⁾	Doble ciego RCT	13 pacientes con EA Edad: 71-85	Leche probiótica fermentada con gránulos de kéfir	2 ml/kg/d	90 días	Mejora de déficits cognitivos, inflamación sistémica, estrés oxidativo y función mitocondrial	↓: IL-6, IL-1β, IL-8, TNF-α, ROS, AOPP ↑: IL-10, PMM
Hwang et al. 2019 ⁽¹²⁾	Doble ciego RCT	100 pacientes con DCL Edad: 55-85	DW2009: Habas de soja fermentadas con <i>Lactobacillus plantarum</i> C29	800 mg/d ($> 1 \times 10^9$ UFC/d)	12 semanas	Mejora de funciones cognitivas	Mejora composición de la MI y perfiles metabólicos, ↑BDNF
Kobayashi et al. 2019 ⁽¹³⁾	Abierto, no controlado	27 pacientes con DCL Edad: 50-80	<i>Bifidobacterium breve</i> A1	2×10^{10} UFC/d	24 semanas	Menor deterioro cognitivo	No definido
Xiao et al. 2020 ⁽¹⁴⁾	Doble ciego RCT	80 pacientes con DCL Edad: 50-79	<i>Bifidobacterium breve</i> A1	2×10^{10} UFC/d	16 semanas	Mejora de la memoria	↑ ácido 3indolacético, ↑BDNF
Asaoka et al. 2022 ⁽¹⁵⁾	Doble ciego RCT	115 pacientes con DCL Edad: 65-88	<i>Bifidobacterium breve</i> A1	2×10^{10} UFC/d	24 semanas	Mejora de la función cognitiva Menor progresión de la atrofia cerebral	Regulación de la activación de la microglía

MDA: malondialdehído; AOPP: proteínas de oxidación avanzada; CTA: capacidad total antioxidante; PMM: potencial de membrana mitocondrial; PCR: proteína C reactiva.

6. En general, los metaanálisis realizados hasta la fecha sugieren que los psicobióticos podrían mejorar la función cognitiva en pacientes con EA. Sin embargo, se deben realizar más estudios clínicos, con tamaños muestrales mayores y con periodos de seguimiento más largos para proporcionar una mayor evidencia.

Bibliografía

1. Megur A, Baltriukiene D, Bukelskiene V, Burokas A. The microbiota-gut-brain axis and Alzheimer's disease: Neuroinflammation is to blame? *Nutrients*. 2021; 13(1): 37.
2. Suganya K, Koo BS. Gut-brain axis: role of gut microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 7551.
3. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan C. The microbiota-gut brain axis. *Physiol Rev*. 2019; 99: 1877-2013.
4. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal*. 2019; 27(3): 632-48.
5. Wiatrak B, Balon K, Jawien P, Bernarz D, Jeskowiak L, Szelag A. The role of the microbiota-gut-brain axis in the development of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(9): 4862.
6. Hung CC, Chang CC, Huang CW, Nouchi R, Cheng CH. Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: A systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2022; 14(1): 477-93.
7. Dasriya VL, Samtiya M, Dhewa T, Puniya M, Kumar S, Ranveer S, et al. Etiology and management of Alzheimer's disease: Potential role of gut microbiota modulation with probiotics supplementation. *J Food Biochem*. 2022; 46: e14043.
8. Akbari E, Asemi Z, Kakhaki RD, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8: 256.
9. Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, et al. Does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? A double-blind clinical trial. *Front Neurol*. 2018; 9: 662.
10. Ton A, Campagnaro BP, Alves GA, Aires R, Vasquez EC. Oxidative stress and dementia in Alzheimer's patients: effects of symbiotic supplementation. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020, 1-14.
11. Tamtaji OR, Heidari-soureshjani R, Mirhosseini N, Kouchaki E, Bahmani F, Aghadavod E, et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Nutr*. 2019; 38: 2569-75.
12. Hwang YH, Park S, Paik JW, Chae SW, Kim DH, Jeong DG, et al. Efficacy and safety of *Lactobacillus plantarum* C29-fermented soybean (DW2009) in individuals with mild cognitive impairment: A 12-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2019; 11(2): 305.
13. Kobayashi Y, Kinoshita T, Matsumoto A, et al. *Bifidobacterium breve* A1 supplementation improved cognitive decline in older adults with mild cognitive impairment: an open-label single-arm study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019; 6: 70-5.
14. Xiao J, Katsumata N, Bernier F, Ohno K, Yamauchi Y, Odamaki T, et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* in improving cognitive functions of older adults with suspected mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2020; 77: 139-47.
15. Asaoka D, Xiao J, Takeda T, Yanagisawa N, Yamazaki T, Matsubara Y, et al. Effect of probiotic *Bifidobacterium breve* in improving cognitive function and preventing brain atrophy in older patients with suspected mild cognitive impairment: results of a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2022; 88(1): 75-95.

TFM-7. Modulación de la microbiota intestinal y la reparación de la barrera intestinal en la prevención y el tratamiento de las alergias alimentarias.

Alumna: Guadalupe Morales de León¹

Tutor: Pedro Manuel Ojeda Fernández²

¹*Alergóloga e Inmunóloga Clínica y Pediatra, Puebla México.*

²*Alergólogo. Director de la Clínica Ojeda Asma y Alergia, Madrid.*

Introducción

El notable incremento a nivel mundial de la prevalencia de las alergias alimentarias necesita de estrategias terapéuticas integrales. La alergia alimentaria se origina de un defecto en los mecanismos que inducen tolerancia inmunitaria, la cual en parte está modulada por la función y composición de la microbiota intestinal. Las alteraciones del microbioma, denominadas disbiosis, tienen un papel elemental en la inmunopatología de la alergia alimentaria. Existen factores ambientales que inducen una disbiosis del microbioma intestinal de los cuales los más importantes incluyen nacimiento por cesárea, falta de lactancia materna, dieta baja en fibra y uso de antibióticos; los cuales se han asociado como factores de riesgo de alergia alimentaria.

Hoy en día se tiene conocimiento de mecanismos que complementan y favorecen la intolerancia a partir de nutrientes dietéticos, probióticos, prebióticos y simbióticos. El papel que desempeñan los metabolitos derivados de la microbiota intestinal está promoviendo un enfoque posbiótico, en la estimulación de la tolerancia inmunológica. Como parte del tratamiento alérgico integral en la alergia alimentaria, se plantea añadir adyuvantes (probióticos/prebióticos) a los protocolos de inmunoterapia específica oral, para reforzar la respuesta inmunitaria e inducir tolerancia a los antígenos alimentarios.

Metodología

Revisión bibliográfica de estudios en los que se hayan empleado prebióticos/probióticos/postbióticos en la prevención/tratamiento de alergias alimentarias.

Microbiota intestinal y estudios relativos a la modulación de la microbiota Intestinal en la alergia alimentaria

El equilibrio de la microbiota gastrointestinal es primordial debido a que participa en la regulación del metabolismo, la maduración del sistema inmunitario y en el desarrollo de tolerancia oral. (véase Tabla 1)

El panel de expertos de la Organización Mundial de Alergia (WAO) determinó que existe un beneficio del uso de probióticos que resulta principalmente de la prevención

Tabla 1 (TFM-7). Diversidad de la microbiota intestinal.

Nacidos por vía vaginal	Compuesta principalmente por géneros: <i>Lactobacillus</i> y <i>Prevotella</i>
Nacidos por cesárea	Compuesta principalmente por los géneros <i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> y <i>Propionibacterium</i>
Ablactación	Predominio de <i>Firmicutes</i> y <i>Bacteroides</i>
Población pediátrica alérgica	Mayor cantidad de <i>Staphylococcus</i> y <i>Enterobacterias</i> Menor cantidad de <i>Bacteroidetes</i> y <i>Lactobacillus</i>

del eccema y sugiere: a) usar probióticos en mujeres embarazadas con un hijo de alto riesgo de padecer alergia; b) el uso de probióticos en mujeres que amamantan a bebés con alto riesgo de desarrollar alergia; y c) el uso de probióticos en lactantes con alto riesgo de desarrollar alergia.

Los probióticos seleccionados administrados durante la infancia pueden tener un papel en la prevención y el tratamiento de la alergia alimentaria. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) es el probiótico más estudiado en este campo. La administración de LGG en los primeros años de vida tiene un papel en la prevención de la alergia alimentaria. La evidencia preliminar muestra que LGG acelera la adquisición de tolerancia oral en bebés alérgicos a la proteína de leche de vaca.

El LGG es productor de butirato, lo que podría modular la expresión de genes implicados en la vía alérgica para mejorar la tolerancia a las proteínas de la leche de vaca. Reportes actuales sugieren que el butirato participa en el desarrollo de la tolerancia inmunológica a los alimentos, principalmente en los primeros 1000 días de vida.

Estudios experimentales preclínicos y ensayos clínicos demostraron que *Bifidobacterium breve* M-16V puede proteger contra el desarrollo de alergias a través del impacto en la microbiota intestinal, la barrera epitelial intestinal y el sistema inmunológico. Esta cepa promueve la colonización de bifidobacterias durante la primera infancia y estimula la producción de IgA secretora e induce la maduración de la barrera epitelial.

En sujetos humanos, se ha demostrado que la administración de *Bifidobacterium longum* 35624 aumenta el número de células FoxP3⁺Treg en sangre periférica.

Los prebióticos son abundantes en la leche materna humana y tienen efectos directos en el huésped al interactuar con la barrera epitelial del huésped y efectos indirectos a través de los metabolitos.

La ITO (inmunoterapia específica oral) es el único tratamiento específico, demostrado, con la capacidad de inducir tolerancia oral. La combinación de *Lactobacillus rhamnosus* GG e inmunoterapia oral (ITO) con cacahuete durante 18 meses indujo una alta tasa de desensibilización en comparación con el tratamiento con placebo.

En un estudio realizado en ratones en donde se utilizó la combinación de inmunoterapia específica (ITE) y *Clostridium butyricum* (*C. butyricum*) se encontró que dicha combinación de tratamiento generaba un efecto inhibitorio mucho mayor sobre la inflamación alérgica en el intestino del ratón. El tratamiento indujo IL-10. Estos datos arrojan una nueva perspectiva sobre el tratamiento de la alergia alimentaria mediante una combinación de inmunoterapia específica con *C. butyricum*.

Conclusión

La evidencia de los beneficios de la terapia adyuvante con probióticos para la prevención de alergias alimentarias y para potenciar la inmunoterapia oral sigue siendo circunstancial y se necesitan más estudios para validar su uso.

La modulación del microbioma intestinal podría ser un objetivo prometedor para estrategias terapéuticas y preventivas innovadoras contra la alergia alimentaria. Los resultados de los estudios son alentadores, pero se necesitan más datos para definir mejor el potencial de modular el eje dieta-microbioma intestinal-sistema inmunitario para combatir la alergia alimentaria. Nos acercamos a una nueva era en la que podemos regular el desarrollo y la función del sistema inmunitario a través de la intervención dietética y medir el impacto clínico a través de la microbiota intestinal y sus metabolitos. Dadas las brechas actuales en los enfoques de investigación y el análisis e interpretación de los datos, necesitamos más evidencia científica que pueda traducirse en la práctica clínica.

Bibliografía

- Berni Canani R, 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: 191.
- Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(1): 11-9.
- Pimentel-Hayashi JA, Del Río-Navarro BE, Saucedo-Ramírez OJ. Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica. *Rev Alerg Mex.* 2020; 67(3): 245-67.
- Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M, et al. Epithelial barrier hypothesis: effect of the external exposure on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy.* 2022; 77(5): 1418-49.

5. Reyes-Pavón D, Jiménez M, Salinas E. Fisiopatología de la alergia alimentaria. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2020; 67(1): 34-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v67i1.731>
6. Martell O, Hernandez H. Diagnóstico de alergia a alimentos. *Alergia, Asma e Inmunología*. 2020; 29(1): 31-6.
7. Peters RL, Mavoa S, Koplin JJ. An overview of environmental risk factors for food allergy. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022; 19(2): 722. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19020722>
8. Ali A, Tan H, Kaiko GE. Role of the intestinal epithelium and its interaction with the microbiota in food allergy. *Front Immunol*. 2020; 11: 604054. doi: 10.3389/fimmu.2020.604054.
9. Navia-López LA, Ignorosa-Arellano KR, Zárata-Mondragón FE, Cervantes-Bustamante R, Toro-Monjaraz EM, Cadena-León JF, Ramírez-Mayans J. Microbiota gastrointestinal y su relación con la alergia. *Acta Pediatr Méx*. 2020; 135-47.
10. Shu SA, Yuen AWT, Woo E, Chu KH, Kwan HS, Yang GX, et al. Microbiota and Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 57(1): 83-97.
11. Cosenza L, Nocerino R, Di Scala C, di Costanzo M, Amoroso A, Leone L, et al. Bugs for atopy: the *Lactobacillus rhamnosus* GG strategy for food allergy prevention and treatment in children. *Benef Microbes*. 2015; 6(2): 225-32.
12. Shi Y, Xu LZ, Peng K, Wu W, Wu R, Liu ZQ, et al. Specific immunotherapy in combination with *Clostridium butyricum* inhibits allergic inflammation in the mouse intestine. *Sci Rep*. 2015; 5: 17651.
13. Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, Licari A, Marsiglia A, Leoni MC, et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr*. 2013; 39: 47.
14. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Beyer K, et al. World allergy organization-mcmaster university guidelines for allergic disease prevention (glad-p): probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015; 8(1): 4.
15. Di Costanzo M, De Paulis N, Biasucci G. Butyrate: A link between early life nutrition and gut microbiome in the development of food allergy. *Life (basel)*. 2021; 11(5): 384.

TFM-8. Microbiota y resistencia a la colonización contra *Clostridioides difficile*

Alumno: José Israel López Mirones¹

Tutor: Pedro Sánchez Pellicer²

¹*Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Álava, Servicio Vasco de Salud Osakidetza, Vitoria-Gasteiz, España.*

²*Grupo de Investigación MiBioPath. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Católica de Murcia (UCAM).*

Introducción

La diarrea asociada a *C. difficile* (CDI) supone el paradigma de la enfermedad asociada a la alteración de la microbiota. En el momento presente, uno de los aspectos que más preocupan de esta infección es su elevado índice de recurrencias tras el tratamiento antibiótico. Esta inquietud ha llevado a la aparición en la última década de varias terapias alternativas al tratamiento convencional, siendo una de las más exitosas el trasplante de microbiota fecal (TMF), que pretende desplazar al patógeno de su nicho intestinal y sustituirlo por un consorcio microbiano más saludable⁽¹⁾. Sus buenos resultados han abierto el camino al estudio de

las terapias basadas en la microbiota para el tratamiento de esta patología⁽²⁾.

El objetivo de esta revisión es dar una visión actualizada de la relación que el *C. difficile* establece con el ecosistema intestinal, y de cómo el conocimiento de esta interacción puede marcar el tratamiento y la prevención de esta infección.

Patogenia de la infección por *C. difficile*

En la infección por *C. difficile* la capacidad de esporulación juega un papel fundamental; esto es debido a que la forma vegetativa, al ser una bacteria anaerobia estricta, no puede sobrevivir en los ambientes aeróbicos, siendo la capacidad de esporular crítica en el proceso de infección al resultar esencial para transmitir el microorganismo patógeno; además, las esporas de *C. difficile* son naturalmente resistentes a los antibióticos, al sistema inmunitario del huésped y a los desinfectantes de uso común en el medio hospitalario, lo que explica que las infecciones por *C. difficile* reaparezcan con frecuencia y se propaguen con facilidad⁽³⁾.

Microbiota y *C. difficile*

A la luz de la evidencia científica actual, los Firmicutes anaerobios que incluyen a varias familias y géneros englobados en la clase Clostridia parecen destacarse como los principales antagonistas del *C. difficile* en el intestino humano y esto en base a tres características principales^(4,5):

1. **Restauración de homeostasis de los ácidos biliares**, dado que estos juegan un papel clave en la fisiología de *C. difficile*, con ácidos biliares conjugados primarios que sirven como germinantes para las esporas de *C. difficile*, y ácidos biliares secundarios que tienen actividad inhibitoria sobre la *C. difficile* vegetativa. Por lo tanto, las especies bacterianas responsables de metabolizar los ácidos biliares primarios en secundarios van a jugar un papel preponderante en la resistencia a la colonización por *C. difficile*⁽⁵⁾.

Principalmente dos reacciones bacterianas son las responsables de la formación de los ácidos biliares secundarios: la desconjugación, predominantemente en el intestino delgado, y la deshidroxilación en el intestino grueso⁽⁶⁾. La desconjugación de los ácidos biliares primarios conjugados se debe a las hidrolasas de sales biliares extracelulares (BSH), que se encuentran muy difundidas entre las bacterias intestinales. En cambio, la capacidad 7 α -deshidroxilante está presente solo en unas pocas especies anaerobias, que constituyen menos del 0,025% de la microbiota intestinal⁽⁶⁾. Muchas de estas especies bacterianas pertenecen a las familias de *Clostridium* Lachnospiraceae y Ruminococcaceae incluida la más caracterizada de estas especies, *Clostridium scindens*⁽⁷⁾.

2. **La competición por los nutrientes** ya que, al estar filogenéticamente relacionados con el *C. difficile*, compartirían los mismos nichos y competirían por recursos similares⁽⁴⁾.

3. La capacidad de producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), particularmente el butirato, ya que por una parte parecen tener efectos negativos dependientes de la concentración sobre el crecimiento del *C. difficile*⁽⁵⁾ y por otra tienen una importante actividad inmunomoduladora y estabilizadora de la barrera epitelial intestinal⁽⁸⁾. Nuevamente entre las especies bacterianas responsables de la producción de SCFA, los *Clostridium* pertenecientes a las familias *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* se destacan por ser una importante fuente de producción de butirato en el intestino⁽⁴⁾.

La importancia que la investigación científica ha otorgado al agotamiento de los Firmicutes anaerobios en la patogenia de la CDI ha llevado a hipotetizar el éxito de una terapia fundamentada en la esporobiota. Ya que muchos de los principales antagonistas del *C. difficile* en el intestino humano comparten con él la capacidad de esporulación debido a su cercanía filogenética, esto brinda la posibilidad de seleccionar específicamente a este grupo bacteriano en base a la resistencia de las esporas a agentes externos como el etanol o el calor; la purificación de las esporas de esta manera tendría la ventaja eliminar a los posibles patógenos potenciales reduciendo el riesgo de transmisión⁽⁹⁾.

El primer consorcio bacteriano desarrollado con esta finalidad y probado en ensayos clínicos ha sido el SER 109, un conjunto de alrededor de 50 especies de esporas de Firmicutes aisladas de heces de donantes sanos y purificadas con etanol. La secuenciación 16S ha demostrado que está formado por miembros de las familias Clostridiaceae, Erysipelotrichaceae, Eubacteriaceae, Lachnospiraceae, Peptostreptococcaceae, Ruminococcaceae y Oscillospiraceae⁽⁹⁾.

Hasta el momento este consorcio bacteriano se ha probado en tres ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad en la prevención de la CDI recurrente, en uno de ellos, un ensayo clínico de fase 2 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sus resultados fueron bastante discretos, pero en los dos restantes: un estudio de cohortes y un ensayo de fase 3 doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, los resultados han sido excelentes aproximándose a los porcentajes de éxito del TFM⁽⁹⁻¹¹⁾.

Discusión, conclusiones y perspectivas futuras

Los resultados de esta revisión demuestran el papel principal que la clase Clostridia desempeña en el conflicto entre la microbiota intestinal y el *C. difficile*, queda por determinar si su participación además de necesaria es también suficiente; los primeros ensayos clínicos en los que se ha aplicado esta terapia, a pesar del relativo fracaso de uno de ellos, han respondido afirmativamente a esta pregunta al conseguir aproximarse a los porcentajes de éxito del TFM, sin embargo, las evidencias aún son escasas y serán necesarios más estudios para confirmar esta hipótesis plenamente. Es confiable, sin embargo, que la respuesta llegue en los próximos años dado

el interés creciente en esta nueva forma de terapia, quedando como líneas de investigación futuras identificar las especies exactas y las interacciones microbianas precisas responsables de la resistencia a la colonización⁽¹²⁾.

Bibliografía

1. Rao K, Safdar N. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Med*. 2016; 11(1): 56-61.
2. John P Mills, Krishna Rao, Vincent B Young. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018; 34(1): 3-10.
3. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA, Paredes-Sabja D, et al. *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol*. 2014; 22(7): 406-16.
4. Reed AD, Theriot CM, Reed AD, et al. Contribution of inhibitory metabolites and competition for nutrients to colonization resistance against clostridioides difficile by commensal clostridium. *Microorganisms*. 2021; 9(2): 371.
5. Pike CM, Theriot CM, Pike CM, et al. Mechanisms of colonization resistance against clostridioides difficile. *J Infect Dis*. 2021; 223 (Supl 3): S194-S200.
6. Winston JA, Theriot CM, Winston JA, et al. Impact of microbial derived secondary bile acids on colonization resistance against *Clostridium difficile* in the gastrointestinal tract. *Anaerobe*. 2016; 41: 44-50.
7. Weingarden AR, Chen C, Bobr A, Weingarden AR, et al. Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014; 306(4): G310-G319.
8. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Corrêa-Oliveira R, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*. 2016; 5(4): e73.
9. Khanna S, Pardi DS, Kelly CR, et al. A novel microbiome therapeutic increases gut microbial diversity and prevents recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Infect Dis*. 2016; 214(2): 173-81.
10. Barbara H McGovern, Christopher B Ford, Matthew R Henn, et al. SER-109, an investigational microbiome drug to reduce recurrence after clostridioides difficile infection: lessons learned from a phase 2 trial. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(12): 2132-40.
11. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, Feuerstadt P, et al. SER-109, an oral microbiome therapy for recurrent clostridioides difficile infection. *N Engl J Med*. 2022; 386(3): 220-9.
12. Dieterle MG, Rao K, Young VB, Dieterle MG, et al. Novel therapies and preventative strategies for primary and recurrent *Clostridium difficile* infections. *Ann N Y Acad Sci*. 2019; 1435(1): 110-38.

TFM-9. Microbiota vaginal y endometrial. Relación con la fertilidad

Alumna: Diana Campos Rodero¹

Tutor: Juan Evaristo Suárez Fernández²

¹DiNA Science, Barcelona. ²Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo.

Introducción

La esterilidad o infertilidad se define como la incapacidad de conseguir una gestación tras un mínimo de 12 meses de relaciones regulares sin protección (OMS, 2020). Puede

deberse a factores de origen masculino, femenino o mixto y en algunos casos no hay una causa aparente: infertilidad de origen idiopático. La vaginosis bacteriana o la endometritis podría ser la explicación para algunos de estos casos.

Metodología y objetivos

Se realiza una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed con el objetivo de evaluar la existencia de una microbiota endometrial, determinar la relación entre microbiota e infertilidad y analizar si el uso de probióticos puede ser útil en estos casos.

Resultados

La microbiota vaginal se establece durante la pubertad y se mantiene estable hasta la menopausia debido a la carga estrogénica, está compuesta fundamentalmente por especies del género *Lactobacillus*. Alteraciones en su composición se asocian a vaginosis bacteriana y esta, a infertilidad, problemas durante la gestación, incremento de enfermedades de transmisión sexual (ETS) o endometritis. La presencia de determinadas especies patógenas también puede afectar al éxito de los tratamientos de reproducción asistida.

A nivel uterino se postula que podría existir una microbiota propia, aunque hay gran controversia. Algunos estudios consideran que la cavidad uterina alberga una microbiota con baja biomasa y predominio de *Lactobacillus* y que, al igual que ocurre en el tracto reproductor inferior, podría estar relacionada con infertilidad. Otros autores, consideran que las bacterias detectadas en las muestras endometriales son resultado de contaminación de las muestras con microbiota vaginal o de los reactivos usados en su detección.

Los probióticos que contienen cepas de *Lactobacillus* podrían tenerse en consideración como tratamiento en los casos de disbiosis vaginal o endometrial; entre las que se emplean más comúnmente se encuentran *Lactobacillus rhamnosus*, *Limosilactobacillus reuteri* o *Ligilactobacillus salivarius*. Su uso pretende crear las condiciones ambientales óptimas que permitan la recuperación de las cepas autóctonas. Entre las cepas probióticas cabe destacar *L. salivarius* *CECT5713*, que ha mostrado ser beneficiosa para la salud vaginal y reproductiva logrando un 57% de gestaciones evolutivas con parto a término en pacientes con abortos recurrentes o infertilidad previa.

Conclusiones

1. La disminución de las especies de *Lactobacillus* y el incremento de la diversidad microbiana y de la abundancia relativa de especies oportunistas en el tracto reproductor femenino puede dar lugar a infertilidad, menores tasas de éxito de las técnicas de reproducción asistida (fallos de implantación y abortos), mayor riesgo de parto prematuro y menores tasas de recién nacido vivo.

2. La presencia de bacterias potencialmente patógenas da lugar a infección y procesos de inflamación que se relacionan con endometriosis y endometritis y, en consecuencia, pueden afectar a la fertilidad.
3. Existe cierta evidencia de que los probióticos podrían tener un efecto positivo en la fertilidad.

Bibliografía

1. Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal microbiota and reproductive health: the virtue of simplicity. *Cell Host & Microbe*. 2018; 23(2): 159-68.
2. Campisciano G, Florian F, D'Eustachio A, Stanković D, Ricci G, De Seta F, Comar M. Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility. *J Cell Physiol*. 2017; 232(7): 1681-88.
3. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine related diseases. *Nat Commun*. 2017; 8(1): 875.
4. Fernández L, Castro I, Arroyo R, Alba C, Beltrán D, Rodríguez JM. Application of *ligilactobacillus salivarius* cect5713 to achieve term pregnancies in women with repetitive abortion or infertility of unknown origin by microbiological and immunological modulation of the vaginal ecosystem. *Nutrients*. 2021; 13(1): 162.
5. Ichiyama T, Kuroda K, Nagai Y, Urushiyama D, Ohno M, Yamaguchi T, et al. Analysis of vaginal and endometrial microbiota communities in infertile women with a history of repeated implantation failure. *Reprod Med Biol*. 2021; 20(3): 334-44.
6. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26(3): 160-7.
7. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martínez-Blanch JF, Jiménez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(6): 684-703.
8. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 224(3): 251-7.
9. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 2004; 82(4): 799-804.
10. Salter SJ, Cox MJ, Turek EM, Calus ST, Cookson WO, Moffatt MF, et al. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biol*. 2014; 12: 87.
11. Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ, Hochwalt A, Forney LJ. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009; 22(1): 11-8.
12. Zhou X, Brotman RM, Gajer P, Abdo Z, Schütte U, Ma S, et al. Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of premature birth. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010; 2010: 737425.

TFM-10. Programación perinatal de la microbiota a través de la nutrición y el uso de probióticos

Alumna: Valeria Claudia Hiraldo Cuevas¹

Tutor: Javier Díez-Delgado Rubio²

¹Dietista-Nutricionista. Málaga. ²Servicio de Pediatría. Complejo hospitalario Torrecárdenas. Almería.

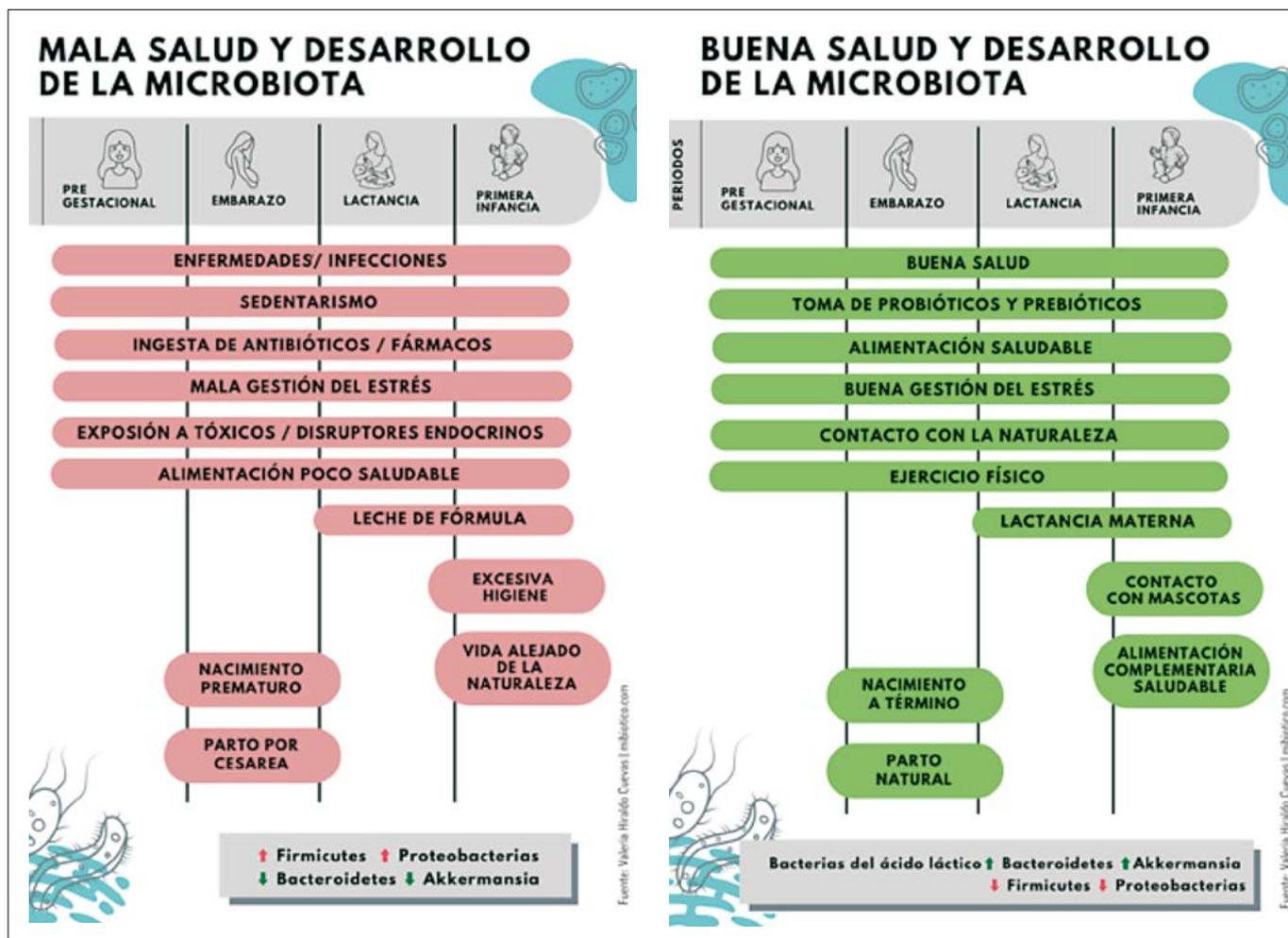


Figura 1 (TFM-10). Estado de salud/enfermedad en función del desarrollo de la microbiota (gráfico publicado en la revista *Critical Reviews in Microbiology*, uno de los primeros que citaba la importancia de la programación antes del nacimiento. Kerr CA, et al.⁽⁷⁾).

Introducción

Mejorar la salud humana a través de la modulación de las interacciones microbianas durante todas las fases de la vida es un concepto en evolución que es cada vez más importante para los consumidores, los fabricantes de alimentos, los profesionales de la salud y los reguladores.

En lo que respecta a la salud del bebé, cabe destacar la importancia de la programación temprana de la microbiota y el sistema inmunitario durante la etapa pregestacional, el embarazo, el parto, la lactancia y el destete para el desarrollo de la función inmunitaria, el microbioma y la salud general del adulto. Estos periodos, impactan en el ecosistema microbiano, cuyas consecuencias podrían ser duraderas o permanentes como el aumento del riesgo de enfermedades no transmisibles, el asma, las alergias, la obesidad y las enfermedades autoinmunes⁽¹⁻³⁾. Este escenario de ambiente microbiano materno puede afectar en la maduración del sistema inmunitario y el desarrollo del bebé, dejando una

huella en la salud del mismo durante toda su vida. Por todo ello, la nutrición pregestacional y perinatal está alcanzando una mayor consideración para la mejora del desarrollo del microbioma infantil.

No existe una única fuente de colonización materna del feto, sino que se trata de un proceso dinámico, dependiente de diversos factores como los factores ambientales, la edad gestacional, la exposición a los antibióticos, la dieta, los compuestos nutricionales específicos y el estilo de vida en la microbiota materna⁽⁴⁾. Esto sugiere que los cambios en el microbioma materno podrían transmitirse verticalmente al nacer y también durante la lactancia, promoviendo un inóculo microbiano alterado que puede influir en el desarrollo infantil con consecuencias para la salud a corto y largo plazo. Al determinar los orígenes del microbioma fetal, podemos encontrar oportunidades para intervenciones de salud prenatales y posnatales para prevenir la disbiosis y minimizar la incidencia y el impacto de las enfermedades no transmisibles al futuro bebé.

Empleo de probióticos y prebióticos

En cuanto al uso de probióticos, el mecanismo por el cual estos pueden influir en la siembra fetal aún no se ha dilucidado. Sin embargo, es posible que el entorno microbiano del tracto digestivo materno pueda influir en la colonización del intestino fetal a través de la acción de metabolitos bacterianos, en lugar de la exposición microbiana directa.

Los prebióticos son alimentos no digeribles que pueden promover el crecimiento de microorganismos benéficos en los intestinos. Se ha demostrado que el tratamiento prebiótico prenatal materno puede influir en la microbiota del intestino infantil. Estos efectos quedaron demostrados en estudios como el realizado por Fujiwara⁽⁵⁾. En un modelo de ratón vieron que la suplementación materna prenatal con un prebiótico de fructooligosacárido alteró el microbioma intestinal de la descendencia y también confirió protección contra la inflamación de la piel. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en humanos, se demostró que los prebióticos pueden tener un efecto bifidogénico en la microbiota intestinal materna que no se transfirió a la descendencia⁽⁶⁾.

Esto puede sugerir que la administración materna de prebióticos por sí sola no es suficiente para influir en la siembra microbiana fetal en humanos. Una combinación de probióticos y prebióticos suele ser mejor opción que el uso de cualquiera de ellos por separado, ya que los prebióticos pueden ayudar al crecimiento y la supervivencia de las bacterias probióticas.

Aún se necesita mucha más investigación para aclarar la efectividad y los beneficios de la suplementación con probióticos y prebióticos durante el embarazo en un entorno clínico. También son necesarios para comprender los mecanismos por los cuales los probióticos y prebióticos administrados por la madre influyen en la microbiota intestinal del lactante. Si bien la evidencia de los beneficios para la salud relacionados con el microbioma de los probióticos tradicionales es aún limitada, los probióticos de próxima generación pueden tener un mayor impacto y también pueden servir para revelar más información sobre las implicaciones para la salud del contacto microbiano materno-fetal.

Conclusiones

1. La promoción exitosa de la salud durante el embarazo requiere una educación materna adecuada que abarque desde antes de la concepción hasta el periodo posnatal temprano. En este sentido, fomentar un estilo de vida saludable, especialmente basado en actividad física moderada, la gestión del estrés y planes de nutrición adecuados que incluyan la utilización de probióticos, prebióticos simbióticos y postbióticos, podría ser especialmente relevante para reducir el riesgo de enfermedades gestacionales y complicaciones relacionadas en la edad adulta. En los lactantes, la colonización de la microbiota del bebé nacido

a término sano, por vía vaginal y amamantado es la que se considera *gold standard*.

2. La microbiota no solo nos aporta salud en esta etapa, sino también una capacidad de adaptarnos de una manera adecuada y resiliente a las diferentes agresiones que podamos encontrarnos a lo largo de la vida. La microbiota en la edad adulta, dependiendo del contexto nutricional que tengamos, va a ayudarnos a estar más protegidos ante las enfermedades y el envejecimiento prematuro, tal y como muestra la figura adjunta⁽⁷⁾. Todo ello refuerza la hipótesis de que cuanto mayor diversidad bacteriana logremos en los primeros momentos de la vida y menor permeabilidad intestinal, mayor resiliencia tendremos en la edad adulta y menor predisposición tendremos a enfermar.

Bibliografía

1. Debarry J, Garn H, Hanuszkiewicz A, Dickgreber N, Blümer N, von Mutius E, et al. Acinetobacter lwoffii and Lactococcus lactis strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(6): 1514-21.
2. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol.* 2014; 5:190.
3. Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S, Stanley D, Macia L, Mason LJ, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun.* 2015; 6(1): 7320.
4. García-Mantrana I, Alcántara C, Selma-Royo M, Boix-Amorós A, Dzidic M, Gimeno-Alcañiz J, et al. MAMI: a birth cohort focused on maternal-infant microbiota during early life. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1): 140.
5. Fujiwara R, Takemura N, Watanabe J, Sonoyama K. Maternal consumption of fructo-oligosaccharide diminishes the severity of skin inflammation in offspring of NC/Nga mice. *Br J Nutr.* 2010; 103(4): 530-8.
6. Shadid R, Haarman M, Knol J, Theis W, Beermann C, Rjosk-Dendorfer D, et al. Effects of galactooligosaccharide and long-chain fructooligosaccharide supplementation during pregnancy on maternal and neonatal microbiota and immunity--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(5): 1426-37.
7. Kerr CA, Grice DM, Tran CD, Bauer DC, Li D, Hendry P, et al. Early life events influence whole-of-life metabolic health via gut microflora and gut permeability. *Crit Rev Microbiol.* 2015; 41(3): 326-40.

TFM-11. La microbiota como posible biomarcador en enfermedades oncológicas del sistema digestivo

Alumna: Isabel Aranzazu Pulido Ruiz¹

Tutora: Susana Delgado Palacio²

¹Research Assistant. The University of Kansas Medical Center. USA. ²Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos de Asturias. CSIC.

Introducción

Una muy buena parte del funcionamiento del cuerpo humano y sus sistemas, es debido a la microbiota que habita en él. Por su exposición al medio ambiente, disponibilidad de

nutrientes y sus diferentes condiciones ambientales, el sistema digestivo es el hábitat de una gran parte de la microbiota humana. Con el paso del tiempo, se ha descubierto que esta microbiota se relaciona directamente con muchas enfermedades del aparato digestivo, y que puede incluso determinar el pronóstico de su recuperación. Hasta hace poco tiempo, el cáncer se consideraba una enfermedad que dependía únicamente de la genética del paciente, así como del medio ambiente en el que este vivía. Sin embargo, con el reciente interés en el estudio de la microbiota, se comenzó a estudiar la relación que esta tiene con las enfermedades oncológicas; y en varias ocasiones y tipos específicos de cáncer, se han observado cambios en la microbiota. Este trabajo presenta algunos de los estudios y descubrimientos de posibles biomarcadores de la microbiota en enfermedades oncológicas del sistema digestivo. Igualmente, se explica más a detalle el tipo de cáncer en específico y como este se puede relacionar con los biomarcadores encontrados, así como su método de diagnóstico y tratamiento actual. Finalmente, se discute el futuro de estas investigaciones y la posibilidad de usar estos biomarcadores como un método de diagnóstico de nueva generación^(11,12). La figura 1 presenta un resumen gráfico de algunos de los posibles biomarcadores en enfermedades oncológicas del sistema digestivo mencionados en este trabajo⁽¹³⁾.

Las enfermedades oncológicas

Antes de hablar del cáncer, es necesario tener un buen entendimiento de la enfermedad. El Instituto Nacional del Cáncer describe al cáncer como una enfermedad en las células de uno o más órganos del cuerpo, donde estas crecen y se reproducen descontroladamente⁽¹⁾. En la actualidad, se conoce que el cáncer tiene diferentes causas, las cuales influye tanto el perfil genético de los pacientes, como el ambiente y estilo de vida a los que están expuestos. Aunque cada tipo de cáncer tiene posibles causas específicas que varían según el paciente, muchos de los factores de riesgo para la enfermedad son compartidos. Estos incluyen el consumo de alcohol, tabaco, dieta alta en grasas y baja en fibra, inactividad física, exposición a radiación o materiales peligrosos, obesidad y/o sobrepeso, enfermedades crónicas e infecciones^(2,3). Para el diagnóstico de la enfermedad, generalmente se utilizan diferentes pruebas sanguíneas que buscan citoquinas pro-inflamatorias tales como TFN- α IL-1 α , IL-6 y o antígenos o proteínas específicas tales como el CA125, CA19-9, CA72-4 y la proteína quinasa M2⁽⁴⁾. Si es posible, también se toman muestras de tumores para análisis histológicos por medio de biopsias o endoscopias. A demás, para confirmar la presencia del cáncer, también se hacen estudios de imagen tales como tomografías, ultrasonidos, laparoscopias, etc.⁽⁵⁾.

Microbiota y cáncer del aparato digestivo

En los últimos años, la microbiota se ha convertido en un tema de interés entre la comunidad científica, y

algunos investigadores se han enfocado en la busca de posibles biomarcadores en la microbiota en enfermedades oncológicas del sistema digestivo. Un ejemplo de estas investigaciones puede ser el caso del **cáncer oral**, que tras los estudios de Chattopadhyay et al. se observó una abundancia significativamente superior en las especies bacterianas *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus mitis*, y *Capnocytophaga gingivalis* en pacientes diagnosticados con cáncer oral. En otros estudios conducidos por Meger et al. se observó la presencia de *Fusobacterium periodonticum* en la saliva de pacientes con cáncer oral. También se observó que el grupo control presentaba una cantidad significativamente superior de las bacterias *Aggregatibacter*, *Lautropia*, *Haemophilus*, *Neisseria*, y *Leptotrichia* al compararlos con pacientes con cáncer oral. Igualmente, se demostró una mayor abundancia de los géneros *Haemophilus*, *Neisseria*, *Gemellaceae*, y *Aggregatibacter* en el grupo de control al compararlos con los pacientes con cáncer de garganta. Otros estudios, también identificaron los géneros *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Haemophilus*, *Enterobacteriaceae* y *Streptococcus* en las muestras de los tumores en los pacientes estudiados⁽⁶⁾.

En el caso del **cáncer gástrico**, se observó una relación positiva entre la incidencia de cáncer con la presencia de la bacteria *Helicobacter pylori* portadora del gen *cag* PAI, caracterizada por sus diferentes oncoproteínas. Igualmente, se descubrió una asociación positiva entre los taxones bacterianos *Barnesiellaceae*, *Phascolarctobacterium*, *Bacteroides uniformis*, *Clostridium*, *Trabulsiella*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Prevotella copri*, *Butyricimonas*, *Deinococci*, *Prevotella*, *Deinococcales*, *Prevotellaceae*, *Alcaligenaceae*, *Dialister*, *Ruminococcus*, *Sutterella* y *Bifidobacteriaceae* con un mayor riesgo de padecer cáncer gástrico⁽⁷⁾.

Para el **cáncer pancreático**, las heces de pacientes con adenocarcinoma pancreático mostraban abundancias superiores de las especies *Veillonella atypica*, *Fusobacterium nucleatum/hwasookii* y *Alloscardovia* al compararlas con las muestras del grupo control. Mientras que las especies *Romboutsia timonensis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides coprocola* y *Bifidobacterium bifidum* no fueron detectadas en pacientes con cáncer, sino que únicamente en la población sana⁽⁸⁾.

Al estudiar el **cáncer colorrectal**, los estudios de Kosuke et al. propusieron a la bacteria *Fusobacterium nucleatum* como un posible biomarcador para el cáncer colorrectal, ya que se observó una relación negativa entre el tiempo de supervivencia del cáncer colorrectal y la abundancia de esta bacteria⁽⁹⁾. Igualmente, el trabajo de Wu et al. sugirió a la bacteria *Bacteroides fragilis* como posible biomarcador, ya que su enterotoxina se ha estudiado como una causa para el cáncer colorrectal en modelos in vivo, a demás de que produce los síntomas relacionados con esta enfermedad⁽¹⁰⁾.

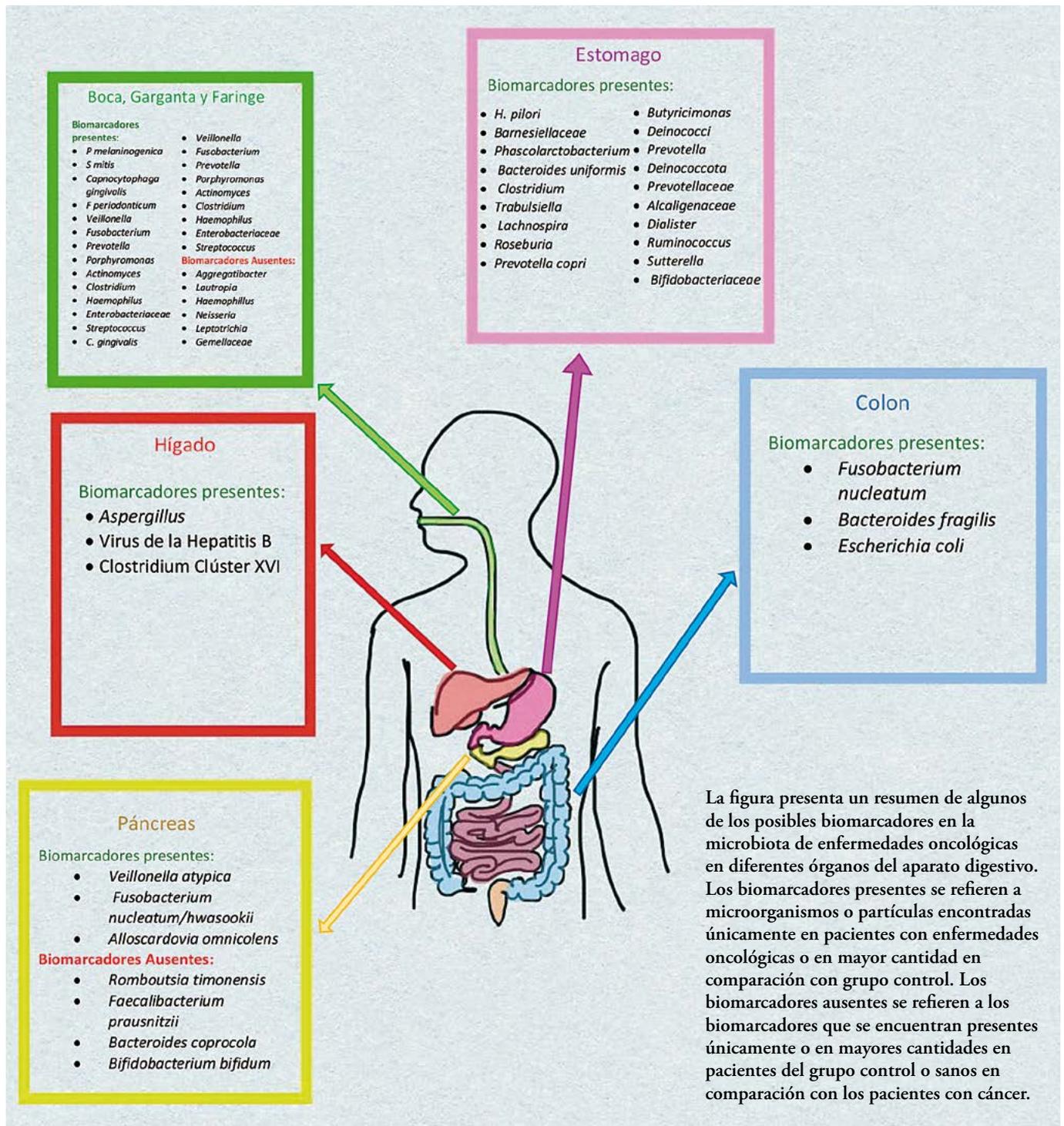


Figura 1 (TFM-11). Posibles biomarcadores de la microbiota en enfermedades oncológicas del aparato digestivo.

Conclusiones

Con este trabajo se puede observar que hasta ahora se han propuesto diferentes biomarcadores en la microbiota para diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, aún no es posible reconocer a ninguno de estos como un biomarcador confiable por diferentes razones. Primeramente, los resultados de

los estudios no han podido ser replicados, a demás de que mucha información es contradictoria entre los estudios o no es específica para los diferentes tipos de cáncer. A demás, muchos de estos estudios todavía se encuentran en etapas muy tempranas de investigación, donde es difícil generalizar la información para la población mundial. Es por eso que

hasta ahora, no se puede decir que existen biomarcadores en la microbiota para enfermedades oncológicas del sistema gastrointestinal.

Bibliografía

1. What is cancer? National Cancer Institute. (n.d.). [Retrieved September 5, 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
2. Yusefi, Ali Reza et al. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev: APJCP*. 2018; 19(3): 591-603.
3. Signos y síntomas del cáncer de páncreas. American Cancer Society. (n.d.). [Retrieved July 1, 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-y-sintomas.html#:~:text=Cuando%20el%20c%C3%A1ncer%20de%20p%C3%A1ncreas,el%20primer%20signo%20de%20ictericia>
4. Necula L, Matei L, Dragu D, Neagu AI, Mambet C, Nedeianu S, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(17): 2029-44.
5. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019; 394(10207): 1467-80.
6. Chattopadhyay I, Verma M, Panda M. Role of oral microbiome signatures in diagnosis and prognosis of oral cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2019; 18: 1533033819867354.
7. Dang YN, Dong Y, Mu YZ, Yan J, Lu M, Zhu YL, Zhang GX. Identification of gastric microbiota biomarker for gastric cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133(22): 2765-7.
8. Kartal E, Schmidt TSB, Molina-Montes E, Rodríguez-Perales S, Wirbel J, Maistrenko OM, et al; MAGIC Study investigators; PanGenEU Study investigators. A faecal microbiota signature with high specificity for pancreatic cancer. *Gut*. 2022; 71(7): 1359-72.
9. Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*. 2016; 65(12): 1973-80.
10. Wu S, Rhee K-J, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen H-R, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med*. 2009; 15(9): 1016-22.
11. Suarez Fernández, E. Microbiología y Conceptos Básicos. Seminario 1, Materia 2, Master en Microbiota Probióticos y Prebióticos (PDF), 01, 2022.
12. Margolles Barros, A. Generalidades de la Microbiota. Master en Microbiota Probióticos y Prebióticos (PDF), 01, 2022.
13. Matson V, Soto Chervin C, Gajewski TF. Cancer and the microbiome-influence of the commensal microbiota on cancer, immune responses, and immunotherapy. *Gastroenterology*. 2021; 160(2): 600-13.
14. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2021; 73 (Suppl 1): 4-13.
15. Paternostro R, Sieghart W, Trauner M, Pinter M. Cancer and hepatic steatosis. *ESMO Open*. 2021; 6(4): 100185.

TFM-12. Uso de probióticos en la prevención de la enterocolitis asociada a la enfermedad de Hirschsprung

Alumna: Martha Isabel Romo Muñoz¹

Tutores: Miguel Gueimonde², Nuria Salazar²

¹Cirujana Infantil. Hospital Quirón San José. Madrid. ²Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos de Asturias. CSIC.

Introducción

Pruebas recientes han demostrado que el sistema nervioso entérico (SNE) y el sistema nervioso central (SNC) se comunican entre sí con la microbiota intestinal gracias a interacciones neurales, endocrinas, inmunitarias y humorales, que pueden influir en la composición de la misma microbiota y el comportamiento del huésped. Desde hace varias décadas se están publicando investigaciones sobre la microbiota y su correlación con múltiples enfermedades y complicaciones derivadas de las mismas, entre ellas, la enfermedad de Hirschsprung (EH).

Enfermedad de Hirschsprung y microbiota

La EH se produce como consecuencia de la detención precoz de la migración craneocaudal de neuroblastos entéricos durante la embriogénesis, que conduce a aganglionosis en el intestino distal y como consecuencia, la obstrucción intestinal. Una de las complicaciones más graves y potencialmente mortal, es la enterocolitis asociada a la enfermedad de Hirschsprung (EAEH) que puede ocurrir antes o después de la cirugía correctora de la EH.

A pesar de los múltiples estudios para identificar la causa de la EAEH, esta sigue siendo aún indeterminada. Se ha reportado una composición anormal de la microbiota en pacientes con EH, particularmente en aquellos con EAEH. En estos pacientes se ha identificado un aumento de proteobacterias con disminución del filo firmicutes y bifidobacterium. Hay varios estudios que informan beneficios en el uso de probióticos para la prevención y tratamiento de diferentes patologías mediante la modulación de la microbiota.

Empleo de probióticos

Desde hace algunos años se ha propuesto administrar probióticos para reducir la incidencia y recurrencia de EAEH, entre los que se han utilizado para esta patología, se encuentran: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y *Enterococcus*. Aunque existen varias publicaciones sobre el uso de los probióticos en la EAEH, el mecanismo de acción para la prevención y el tratamiento con probióticos aún no se ha entendido completamente, sus beneficios no están claros y son contradictorios. Revisamos la bibliografía publicada para investigar la evidencia actual de los efectos de los probióticos sobre la EAEH.

Bibliografía

1. Calkins CM. Hirschsprung disease beyond Infancy. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018; 31(2): 51-60.
2. Dai Y, Deng Y, Lin Y, Ouyang R, Li L. Long-term outcomes and quality of life of patients with Hirschsprung disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(1): 67.
3. Verkuijl SJ, Friedmacher F, Harter PN, Rolle U, Broens PM. Persistent bowel dysfunction after surgery for Hirschsprung's disease: A neuropathological perspective. *World J Gastrointest Surg*. 2021; 13(8): 822-33.

4. Mei F, Wu M, Zhao L, Hu K, Gao Q, Chen F, et al. Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 4(4): CD013714.
5. Diposarosa R, Bustam NA, Sahiratmadja E, Susanto PS, Sribudiani Y. Literature review: enteric nervous system development, genetic and epigenetic regulation in the etiology of Hirschsprung's disease. *Heliyon.* 2021; 7(6): e07308.
6. Niesler B, Kuerten S, Demir IE, Schäfer KH. Disorders of the enteric nervous system - a holistic view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(6): 393-410.
7. Nakamura H, Lim T, Puri P. Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2018; 34(2): 189-93.
8. Frykman PK, Kim S, Wester T, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, Hui TT, et al; HAEC Collaborative Research Group (HCRG). Critical evaluation of the Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) score: A multicenter study of 116 children with Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg.* 2018; 53(4): 708-17.
9. Svetanoff WJ, Lopez JJ, Briggs KB, Fraser JA, Fraser JD, Oyetunji TA, et al. Management of Hirschsprung associated enterocolitis-How different are practice strategies? An international pediatric endosurgery group (IPEG) survey. *J Pediatr Surg.* 2022; 57(6): 1119-26.
10. Romo Muñoz MI, Martínez Aragon A, Nuñez Cerezo V, et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de enterocolitis en la enfermedad de Hirschsprung. *Cir Pediatr.* 2018; 31: 34-8.
11. Dore M, Vilanova Sanchez A, Triana Junco P, Barrena S, De Ceano-Vivas M, Jimenez Gomez J, et al. Reliability of the hirschsprung-associated enterocolitis score in clinical practice. *Eur J Pediatr Surg.* 2019; 29(1): 132-7.
12. Hagens J, Reinshagen K, Tomuschat C. Prevalence of Hirschsprung-associated enterocolitis in patients with Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int.* 2022; 38(1): 3-24.
13. Singer G, Kashofer K, Castellani C, Till H. Hirschsprung's Associated Enterocolitis (HAEC) Personalized Treatment with Probiotics Based on Gene Sequencing Analysis of the Fecal Microbiome. *Case Rep Pediatr.* 2018; 2018: 3292309.
14. Soh HJ, Nataraja RM, Pacilli M. Prevention and management of recurrent postoperative Hirschsprung's disease obstructive symptoms and enterocolitis: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2018; 53(12): 2423-9.
15. Wang X, Li Z, Xu Z, Wang Z, Feng J. Probiotics prevent Hirschsprung's disease-associated enterocolitis: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis.* 2015; 30(1): 105-10.
16. El-Sawaf M, Siddiqui S, Mahmoud M, Drongowski R, Teitelbaum DH. Probiotic prophylaxis after pullthrough for Hirschsprung disease to reduce incidence of enterocolitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Pediatr Surg.* 2013; 48(1): 111-7.
17. De Filippis F, Vitaglione P, Cuomo R, Berni Canani R, Ercolini D. Dietary interventions to modulate the gut microbiome-how far away are we from precision medicine. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24(10): 2142-54.
18. Chantakhow S, Khorana J, Tepmalai K, Boonchooduang N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Alterations of gut bacteria in hirschsprung disease and hirschsprung-associated enterocolitis. *Microorganisms.* 2021; 9(11): 2241.
19. Biassoni R, Di Marco E, Squillario M, Ugolotti E, Mosconi M, Faticato MG. Pathways and microbiome modifications related to surgery and enterocolitis in Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int.* 2022; 38(1): 83-98.
20. Demehri FR, Frykman PK, Cheng Z, Ruan C, Wester T, Nordenskjöld A, et al; HAEC Collaborative Research Group. Altered fecal short chain fatty acid composition in children with a history of Hirschsprung-associated enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(1): 81-6.
21. Touré AM, Landry M, Souchkova O, Kembel SW, Pilon N. Gut microbiota-mediated GeneEnvironment interaction in the TashT mouse model of Hirschsprung disease. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 492.
22. Arnaud AP, Hascoet J, Berneau P, LeGouevic F, Georges J, Randuineau G, et al. A piglet model of iatrogenic rectosigmoid hypoganglionosis reveals the impact of the enteric nervous system on gut barrier function and microbiota postnatal development. *J Pediatr Surg.* 2021; 56(2): 337-45.
23. Ray K. Gut microbiota. Host-microbe interactions and the enteric nervous system: a new connection? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12(6): 311.
24. Zheng Z, Gao M, Tang C, Huang L, Gong Y, Liu Y, Wang J. E. coli JM83 damages the mucosal barrier in Ednr β knockout mice to promote the development of Hirschsprung-associated enterocolitis via activation of TLR4/p-p38/NF- κ B signaling. *Mol Med Rep.* 2022; 25(5): 168.
25. Cheng Z, Zhao L, Dhall D, Ruegger PM, Borneman J, Frykman PK. Bacterial microbiome dynamics in post pull-through hirschsprung-associated enterocolitis (haec): an experimental study employing the endothelin receptor b-null mouse model. *Front Surg.* 2018; 5: 30.
26. Shen DH, Shi CR, Chen JJ, Yu SY, Wu Y, Yan WB. Detection of intestinal bifidobacteria and lactobacilli in patients with Hirschsprung's disease associated enterocolitis. *World J Pediatr.* 2009; 5(3): 201-5.
27. Tang W, Su Y, Yuan C, Zhang Y, Zhou L, Peng L, et al. Prospective study reveals a microbiome signature that predicts the occurrence of post-operative enterocolitis in Hirschsprung disease (HSCR) patients. *Gut Microbes.* 2020; 11(4): 842-54.
28. Neuvonen MI, Korpela K, Kyrklund K, Salonen A, de Vos W, Rintala RJ, Pakarinen MP. Intestinal microbiota in hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(5): 594-600.
29. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(3): 235-43.
30. SEMiPyP. Declaraciones consensuadas del Workshop Probióticos y Salud. Evidencia Científica. 2009. Disponible en: https://semipyp.es/pdf/pub/consenso_probioticos.pdf
31. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012; 22(9): 1147-62.
32. Oren A, Garrity GM. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2021; 71(10): 005056.

TFM-13. Papel de la microbiota vaginal en la salud de la mujer

Alumna: Lidia Marqués Ares¹
Tutores: Leónides Fernández Álvarez², Natalia Gómez Torres²

¹Nutricinista. Lugo. ²Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Universidad Complutense.

Resumen

La vagina alberga multitud de microorganismos los cuales conforman la microbiota vaginal. Aunque existe una gran variabilidad interindividual, la microbiota vaginal en las mujeres sanas está formada principalmente por un reducido número de especies del género *Lactobacillus*: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii*. Los lactobacilos controlan el crecimiento de otros microorganismos indeseables gracias a la producción de ácido láctico, peróxido de hidrógeno, bacteriocinas y biosurfactantes, creando un ambiente vaginal con pH ácido, hostil para muchas especies. La microbiota vaginal sufre modificaciones con los cambios fisiológicos, fundamentalmente hormonales, que ocurren a lo largo de las diferentes etapas de la vida de una mujer del ciclo mens-

Tabla 1 (TFM-13). Opciones de tratamiento para la vaginosis bacteriana y la candidiasis vulvovaginal.

Tipo de disbiosis	Opciones de tratamiento
VB	<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol (vía oral o vaginal) • Clindamicina (vía vaginal)
CVV sin complicaciones	<p>Antifúngicos de imidazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miconazol (vía vaginal) • Clotrimazol (vía vaginal) <p>Antifúngicos de imidazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miconazol (vía vaginal) • Clotrimazol (vía vaginal)
CVV recurrente	<p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imidazol (vía vaginal) • Fluconazol (vía oral) • Ácido bórico (vía vaginal) • Clotrimazol (vía vaginal) <p>Mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol (vía oral) • Ácido bórico (vía vaginal) • Ketoconazol (vía oral)
CVV no <i>albicans</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido bórico (vía vaginal) • Flucitosina (vía vaginal) • Anfotericina B (vía vaginal) • Nistatina (vía vaginal)

VB: vaginosis bacteriana, CVV: candidiasis vulvovaginal. Adaptado de⁽⁴⁵⁾.

trual, así como a lo largo de su vida. Algunos factores, tanto internos como externos, pueden alterar el equilibrio de la microbiota vaginal dando lugar a lo que se conoce como disbiosis. Generalmente, las disbiosis se caracterizan por una menor presencia de *Lactobacillus*, y como consecuencia se favorece el crecimiento de microorganismos oportunistas de la microbiota vaginal causando infecciones y otros problemas de salud. Las infecciones más comunes causadas por la alteración de la microbiota vaginal son la vaginosis bacteriana y la candidiasis vulvovaginal. Además de los tratamientos convencionales, los probióticos, tanto orales como vaginales, son una alternativa prometedora para prevenir y tratar las disbiosis de la microbiota vaginal.

Bibliografía

1. Álvarez Calatayud G, Suárez E, Rodríguez JM, Pérez Moreno J. La microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos. *Nutr Hosp.* 2015; 32 Supl.1: 56-61.
2. Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, García F. Reviewing the composition of vaginal microbiota: inclusion of nutrition and probiotic factors in the maintenance of eubiosis. *Nutrients.* 2020; 12(2): 419.
3. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Fronts Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 631972.
4. Cozzolino M, Vitagliano A, Pellegrini L, Chiurazzi M, Andriasani A, Ambrosini G, Garrido N. Therapy with probiotics and synbiotics for polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2020; 59(7): 2841-56.
5. France M, Alizadeh M, Brown S, Ma B, Rave, J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nat Microbiol.* 2022; 7(3): 367-78.
6. France MT, Fu L, Rutt L, Yang H, Humphrys MS, Narina S, et al. Insight into the ecology of vaginal bacteria through integrative analyses of metagenomic and metatranscriptomic data. *Genome Biol.* 2022; 23: 66.
7. Hong X, Ma J, Yin J, Fang S, Geng J, Zhao H, et al. The association between vaginal microbiota and female infertility: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 302(3): 569-78.
8. Jeng HS, Yan TR, Chen JY. Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020; 20(4): 3749-65.
9. Lirio J, Giraldo PC, Amaral RL, Sarmiento ACA, Costa APF, Gonçalves AK. Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: A systematic review protocol. *BMJ Open.* 2019; 9(5): e027489.
10. Liu HF, Yi N. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022; 26(1): 90-8.
11. López-Moreno A, Aguilera M. Vaginal probiotics for reproductive health and related dysbiosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(7): 1461.
12. Moosa Y, Kwon D, de Oliveira T, Wong EB. Determinants of vaginal microbiota composition. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 467.
13. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108 Suppl 1: 4680-7.
14. Tamarelle J, Thiébaud ACM, de Barbeyrac B, Bébéar C, Ravel J, Delarocque-Astagneau E. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25(1): 35-47.
15. Xie H.Y, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, Fang F. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (11): CD010496.

Programa científico

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):53-58

MIÉRCOLES, 8 DE MARZO

12:00-14:15

SESIÓN CONJUNTA PRELIMINAR

12:00-12:30

BIENVENIDA Y PRESENTACIÓN DE LOS CURSOS

Sala Luneta (planta 3)

Microbiota y microbioma. Funciones y factores que influyen en su desarrollo

PONENTE: Susana Delgado

12:30-14:15

CURSO BÁSICO DE MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS PARA NUTRICIONISTAS (Colegio de Dietistas-Nutricionistas de Navarra)

Sala Luneta (planta 3)

MODERADORES: Diana María Ansorena y Giuseppe Russolillo

- **Dieta y microbiota**
PONENTE: Francisco Guarner
- **Probióticos. Papel que juegan en la obesidad y malnutrición**
PONENTE: Rosaura Leis
- **Prebióticos. Importancia de la fibra dietética**
PONENTE: Alfonso Clemente
- **El microbioma y la nutrición de precisión**
PONENTE: Guillermo Álvarez
- **Discusión**

12:30-14:15

CURSO BÁSICO DE MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS PARA MATRONAS (Asociación de Matronas de Navarra)

Sala Ciudadella (planta 3)

Patrocinado por Danone Nutricia

MODERADORES: Miguel Raimundo y Jennifer Gil

- **La microbiota en el binomio madre/hijo**
PONENTE: Mónica Ruiz
- **Banco de leche. Nuestra experiencia**
PONENTE: Diana Escuder
- **La vagina y su microbiota**
PONENTE: María Jesús Cancelo
- **Empleo de probióticos: aplicaciones en salud mamaria y reproductiva**
PONENTE: Leónides Fernández
- **Discusión**

15:00

ENTREGA DE DOCUMENTACIÓN

Secretaría Técnica (planta baja)

16:00-16:45

CONFERENCIA DE APERTURA

Sala Luneta (planta 3)

Patrocinado por Lallemand

El papel de Lacidofil® más allá de la salud gastrointestinal

MODERADOR: José Manuel Martín

PONENTE: Sara Caballero

17:00-20:30
SIMPOSIOS INDUSTRIA SIMULTÁNEOS

17:00
SIMPOSIO SATÉLITE
Sala Luneta (planta 3)
Patrocinado por Heel

Eje microbiota-intestino-cerebro: clave en los estados de ánimo

MODERADORA: Teresa Requena
PONENTES: Silvia Arbolea y Manuel Martín

17:00
SIMPOSIO SATÉLITE
Sala Ciudadella (planta 3)
Patrocinado por Casen Recordati y Biogaia

Herencia biológica de madre a hijos, los 1.000 primeros días que pueden cambiar destinos

MODERADORA: Cristina González
PONENTE: Giafranco Grompone

18:00-18:15
Pausa - Café

18:15
SIMPOSIO SATÉLITE
Sala Luneta (planta 3)
Patrocinado por Faes Farma

La microbiota y su modulación en los diferentes perfiles del paciente

MODERADOR: Guillermo Álvarez

- **Presentación del curso online para médicos, farmacéuticos y nutricionistas**
PONENTE: Guillermo Álvarez
- **El microbioma humano. Cómo modularlo con el uso de probióticos y prebióticos**
PONENTE: Miguel Gueimonde

18.15
SIMPOSIO SATÉLITE
Sala Ciudadella (planta 3)
Patrocinado por Chr. Hansen

How microbiome science and industrial expertise is building an exciting future for probiotics

MODERADORA: Ascensión Marcos
PONENTE: Adam Baker

19:30
SIMPOSIO SATÉLITE
Sala Luneta (planta 3)
Patrocinado por Boiron S.I.H.

Inmunidad, microbiota y salud en diferentes etapas de la vida

MODERADOR: José Manuel Martín
PONENTE: Mónica De la Fuente

19:30
SIMPOSIO SATÉLITE
Sala Ciudadella (planta 3)
Patrocinado por Nestlé

Probióticos y prebióticos en nutrición infantil

MODERADORA: Marisa Vidal

- **Presentación de la nueva edición de la Guía de Probióticos y Prebióticos de la WGO**
PONENTE: Francisco Guarner
- **Evidencia científica sobre las fórmulas lácteas infantiles suplementadas con prebióticos y probióticos**
PONENTE: Rosaura Leis

JUEVES, 9 DE MARZO

08:30-09:00
BIENVENIDA E INAUGURACIÓN
Sala Cámara (planta baja)

09:00-09:45
CONFERENCIA DE INAUGURACIÓN
Sala Cámara (planta baja)

La leche materna: un alimento simbiótico

MODERADORA: M^a Jesús Moreno
PONENTE: Rocío Martín

09:45-11:15
MESAS REDONDAS SIMULTÁNEAS

MESA DE CONTROVERSIAS

¿Tienen aplicación clínica los test de microbiota fecal?

Sala Cámara (planta baja)

MODERADORES: Guillermo Álvarez, Abelardo Margolles y Silvia Gómez

- **A favor**
PONENTE: Dolores de la Puerta
- **En contra**
PONENTE: Miguel Gueimonde

MESA REDONDA: VETERINARIA (GRUPO DE TRABAJO)

La microbiota no es solo salud intestinal

Sala Luneta (planta 3)

MODERADORES: Susana Martín y Miguel Barajas

- **Microbiota y estrés asociado al ejercicio**
PONENTE: Nuria Mach
- **Microbiota respiratoria en el ámbito veterinario**
PONENTES: Virginia Aragón y Florencia Correa
- **Microbiota y respuesta a la vacunación**
PONENTE: Fernando Rodríguez

11:15-11:45

Pausa - Café

11:15-11:45

PRESENTACIÓN DE POSTERS

Terraza 1 (planta 1)

USOS CLÍNICOS. SESIÓN 1

MODERADORAS: Elena Aznal y Rosaura Leis

USOS CLÍNICOS. SESIÓN 2

MODERADORAS: Verónica Etayo y Beatriz Espín

11:45-13:15

MESAS REDONDAS SIMULTÁNEAS

MESA REDONDA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR)

Sala Cámara (planta baja)

Patrocinado por Zambon

MODERADORES: Francisco García y Juan Luis García

- **El microbioma respiratorio en la salud y la enfermedad**
PONENTE: Andrés Moya
- **Microbiota y probióticos en la EPOC**
PONENTE: Eduard Monsó
- **Microbiota y probióticos en asma**
PONENTE: Alicia Padilla

MESA REDONDA

Avances en el concepto de prebióticos

Sala Luneta (planta 3)

MODERADORES: Alfonso Clemente y Teresa Requena

- **Los otros prebióticos: el caso del microbioma oral**
PONENTE: Álex Mira
- **Ampliando el concepto de prebiótico: Otros constituyentes más allá de los carbohidratos**
PONENTE: Francisco T. Barberán
- **Avances en el uso de prebióticos en formulación infantil y suplementos en el entorno materno-infantil**
PONENTE: M^a Carmen Collado

13:30-15:00

Almuerzo

(Planta baja)

15:00-16:30

TALLERES SIMULTÁNEOS

TALLER

Pediatría. Papel preventivo de los probióticos en Pediatría

Sala Ciudadella 1 (planta 3)

Patrocinado por Mead Johnson (Reckitt)

MODERADORES: Miguel Monroy y Luz Taboada

- **Prevención de la diarrea asociada a los antibióticos**
PONENTE: Leticia Bueso-Inchausti
- **Trastornos funcionales digestivos del niño pequeño**
PONENTE: Andrea Palacios
- **Trastornos funcionales del niño mayor**
PONENTE: Helena Carasa
- **Probióticos en alergia a la proteína de la leche de vaca**
PONENTE: Iciar Perea

TALLER

Trasferencia fecal

Sala Ciudadella 2 (planta 3)

COORDINADORA: Rosa del Campo

MODERADORA: Carmen Ezpeleta

- **Diagnóstico microbiológico de la infección por *C. difficile*. Pautas de tratamiento**
PONENTE: Carmen Martín
- **Aplicaciones clínicas**
PONENTE: Rosa del Campo
- **MBK-01, el primer medicamento biológico basado en microbiota intestinal en la infección primaria o recurrente por *Clostridioides difficile***
PONENTE: Juan Basterra y Celia Morales

TALLER

Función barrera intestinal, microbiota y sus implicaciones en la salud. El papel de los probióticos. ¿Cómo lo podemos trabajar desde la farmacia comunitaria?

Sala Ciudadella 3 (planta 3)

Patrocinado por Vitae

PONENTE: Beatriz Collado

TALLER

Eje intestino-cerebro en trastornos funcionales digestivos

Sala Cámara (planta baja)

Patrocinado por Pileje

COORDINADORA: Silvia Gómez

- **Microbiota intestinal y neurotransmisores en trastornos funcionales digestivos**
PONENTE: Silvia Gómez
- **Eje intestino-cerebro**
PONENTE: Rosa Molina
- **Necesidades de salud y cuidado en trastornos funcionales digestivos**
PONENTE: Ester Martínez de Miguel
- **Impacto de la actividad física sobre la microbiota intestinal**
PONENTE: David Muñoz

TALLER

Ómicas

Sala Luneta (planta 3)

COORDINADOR: Jokin Fernández

- **MicroBiomics: Hacia el desarrollo de aplicaciones biotecnológicas basadas en el análisis multi-meta-ómico de la microbiota**
PONENTE: Antonio Pineda
- **Biobanco: Multi-preanalítica centralizada ¿una llave para el análisis multi-ómico?**
PONENTE: Toña Fortuño
- **Genómica: La metagenómica como herramienta para estudiar la diversidad taxonómica de la microbiota...**
PONENTE: Gorka Alkorta
- **Metaproteómica en Muestras clínicas**
PONENTE: Jokin Fernández
- **Metabólica: “La metabólica como herramienta para estudiar la función de la microbiota intestinal en las patologías humanas**
PONENTE: Fermín Milagro
- **Bioinformática: Integración bioinformática de datos multi-meta-ómicos**
PONENTE: Mikel Hernáez

TALLER

La tendencia de alimentos funcionales. ¿Qué hay detrás de lo que nos dice la publicidad?

Sala Ciudadella 4 (planta 3)

- **Introducción a los alimentos funcionales. Las definiciones y la regulación**
PONENTE: Raquel Virto
- **Proceso de evaluación de la funcionalidad de los alimentos/ingredientes: desde los ensayos “in vitro”: modelos celulares y modelo nemátodo *C. elegans*. ¿cómo utilizan estas herramientas las empresas que quieren desarrollar alimentos funcionales?**
PONENTE: Carolina González
- **Pipeline de trabajo a la hora de identificar y trabajar con pro/para/postbióticos in vitro, en animales y humano**
PONENTE: Paula Aranaz
- **La tendencia de alimentos funcionales... ¿qué hay detrás de lo que nos dice la publicidad?**
PONENTE: Adam Baker
- **Debate**

16:30-17:00

Pausa - Café

16:30-17:00

PRESENTACIÓN DE POSTERS

Terraza 1 (planta 1)

INMUNONUTRICIÓN. SESIÓN 1

MODERADORAS: Victoria Díez y María Cristina Azcona

17:00-18:30

MESAS REDONDAS SIMULTÁNEAS

MESA REDONDA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN (SEÑ)

Sala Cámara (planta baja)

MODERADORAS: Ascensión Marcos y Rosaura Leis

- **Poliaminas y microbiota en el embarazo y efectos sobre la salud infantil**
PONENTE: Elvira Larqué
- **Microbiota y ECNT: obesidad y síndrome metabólico**
PONENTE: Ángel Gil
- **Microbiota fecal como marcador de ingesta de alimentos**
PONENTE: Alfredo Martínez

MESA REDONDA

Fármacos y microbiota

Sala Luneta (planta 3)

Patrocinado por Zambon

MODERADORES: Francisco Guarner y Natalia Borrueal

- **Impacto de los fármacos en la microbiota intestinal. Estudio poblacional**
PONENTE: Arnau Vich-Vila
- **La microbiota como terapia**
PONENTE: Sergio Serrano
- **Identificación de una bacteria anaeróbica humana capaz de aumentar la fuerza muscular en ausencia de ejercicio**
PONENTE: Borja Martínez

18:30-20:00

COMUNICACIONES ORALES (I)

Sala Cámara (planta baja)

USOS CLÍNICOS - INMUNONUTRICIÓN

MODERADORES: Idoia Labayen e Isidro Vitoria

20:00-20:30

ASAMBLEA GENERAL

Sala Cámara (planta baja)

21:30

Cóctel de Bienvenida

VIERNES, 10 DE MARZO

09:00-09:30

SESIÓN PLENARIA

Sala Cámara (planta baja)

The gut microbiome in the first 1000 days of life

MODERADORA: M^a Carmen Collado

PONENTE: Omry Koren

09:00-09:30

PRESENTACIÓN ESLP (EUROPEAN SCIENTIFIC LEAGUE FOR PROBIOTICS)

Quality control of Food Supplements Probiotics and Internationalisation of the ESLP initiative

Sala Luneta (planta 3)

MODERADOR: Francisco Guarner

PONENTE: Jean-Pol Warzée

09:30-11:00

MESAS REDONDAS SIMULTÁNEAS

MESA REDONDA

Microbiota y probióticos en Gerontología y Geriátrica (SEGG)

Sala Cámara (planta baja)

MODERADORES: Mónica de la Fuente y Ángel Gil

- **La microbiota y los probióticos en el envejecimiento**
PONENTE: Miguel Gueimonde
- **La microbiota en geriatría**
PONENTE: Dámaso Crespo
- **Relojes digestivos y envejecimiento**
PONENTE: Juan Antonio Madrid

MESA REDONDA SEMIPYP - SIAMPYP

Microbiota, probióticos en pediatría

Sala Luneta (planta 3)

MODERADORES: Sylvia Cruchet y Luis Peña

- **Probióticos, prebióticos y posbióticos en fórmulas lácteas infantiles**
PONENTE: José Manuel Moreno
- **Probióticos en los trastornos funcionales digestivos**
PONENTE: Rodrigo Vázquez (virtual)
- **Microbiota y COVID en pediatría**
PONENTE: Christian Boggio-Marzet

11:00-11:30

Pausa - Café

11:00-11:30

PRESENTACIÓN DE POSTERS

Terraza 1 (planta 1)

MICROBIOLOGÍA - VETERINARIA. SESIÓN 1

MODERADORAS: Berta Ortigosa y Silvia Arboleya

MICROBIOLOGÍA - VETERINARIA. SESIÓN 2

MODERADORAS: Noelia Ruiz y Leónides Fernández

MICROBIOLOGÍA - VETERINARIA. SESIÓN 3

MODERADORES: Diego Peñafiel y Miguel Barajas

11:30-13:00

COMUNICACIONES ORALES (II)

Sala Cámara (planta baja)

MICROBIOLOGÍA - VETERINARIA

MODERADORES: Evaristo Suárez y Abelardo Margolles

13:00-14:00

CONFERENCIA DE CLAUSURA

Sala Cámara (planta baja)

El microbioma humano: presente y futuro

MODERADOR: Félix Sánchez-Valverde

PONENTE: Ignacio López-Goñi

11:30-13:00

SESIÓN DE DIVULGACIÓN ALIMENTOS

FUNCIONALES: LAS LECHE FERMENTADAS

Sala Luneta (planta 3)

Patrocinado por Danone

MODERADOR: Guillermo Álvarez

- **Funcionalidad de las leches fermentadas con bifidobacterias**
PONENTE: Miguel Gueimonde
- **Evidencia científica sobre los efectos de las bifidobacterias**
PONENTE: Francisco Guarner
- **Divulgación sobre probióticos desde la evidencia científica**
PONENTE: Ascensión Marcos

14:00-14:15

ACTO DE CLAUSURA Y ENTREGA DE PREMIOS

Sala Cámara (planta baja)

Dieta y microbiota intestinal

Francisco Guarner

Centro Médico Teknon. Barcelona.

Correspondencia: fguarner@icloud.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):59-60

Dieta y microbioma

El aparato digestivo está constituido por órganos y glándulas responsables de digerir alimentos y absorber los nutrientes que nos aportan energía, mantienen nuestras funciones biológicas y renuevan nuestros tejidos. En los humanos, el estómago y el intestino delgado realizan la digestión y la absorción de azúcares, harinas, grasas y proteínas en solo 2-3 horas. Pero la inmensa mayoría de los alimentos vegetales, las verduras, hortalizas, legumbres, frutas, frutos secos, llegan casi sin digerir al colon y se mantienen allí durante un promedio de dos días.

¿Por qué mantenemos esos residuos en el colon durante dos días y no los expulsamos directamente? El ambiente anaeróbico y la temperatura del colon son condiciones perfectas para la proliferación de microorganismos que crecen procesando esa gran variedad de alimentos vegetales. Por lo tanto, un papel principal del colon humano es albergar billones de células microbianas integradas en un ecosistema que ha evolucionado en simbiosis con nosotros, un ecosistema que llamamos microbiota o microbioma intestinal (los términos microbiota y microbioma se están utilizando indistintamente).

La microbiota intestinal procesa los alimentos vegetales no digeribles para suministrarnos energía y nutrientes. No tenemos recursos genéticos ni enzimáticos propios para la perfecta digestión de tomates, avellanas, nueces, olivas, zanahorias, soja, avena, etc. Para obtener los licopenos, carotenos, grasas insaturadas, antioxidantes, ácido fólico y otras vitaminas que contienen esos alimentos precisamos la ayuda de la microbiota intestinal. En su conjunto, la microbiota nos aporta 600.000 genes y 20.000 funciones metabólicas que son adicionales a los recursos constitutivos de nuestra espe-

cie. Producen aminoácidos esenciales y vitaminas, favorecen la absorción de calcio, hierro y otros minerales, modifican xenobioticos y medicamentos, etc.⁽¹⁾. En el ser humano, la dieta y el microbioma intestinal son los determinantes más importantes de los metabolitos que circulan por la sangre ⁽²⁾.

La microbiota intestinal de los adultos es menos diversa en las zonas metropolitanas de América del Norte y Europa que en las poblaciones rurales no occidentalizadas de América del Sur y África^(3,4). La mayor diversidad microbiana se asocia a mayor capacidad para procesar alimentos vegetales, que es mayor en África que en Europa. Hay un vínculo bi-direccional entre los hábitos dietéticos y la composición de la microbiota intestinal que se ha investigado en distintos estudios poblacionales. La dieta habitual influye en la composición de la microbiota, y la capacidad metabólica de la microbiota influye en la tolerancia de los alimentos.

La ingesta frecuente de frutas y verduras se asocia con mayor diversidad microbiana y menor calprotectina fecal, un marcador de inflamación intestinal. Curiosamente, el consumo de vino tinto, café y té, que tienen alto contenido de polifenoles, también se asocia con mayor diversidad de especies microbianas⁽⁵⁾. En cambio, los grandes consumidores de refrescos azucarados tienen menos diversidad de bacterias en el intestino. En general, el consumo de carbohidratos refinados y azúcares se relaciona con menor diversidad del microbioma intestinal. Cuando todo se absorbe en tramos altos del tubo digestivo, no llegan sustratos al colon.

Sin embargo, el hecho de ser “vegano” u “omnívoro” no condiciona diferencias discriminantes en la microbiota intestinal. El *American Gut Project* estudió datos de más de 10.000 ciudadanos norteamericanos. La diversidad de bacterias intestinales y la abundancia de metabolitos bene-

ficiosos se asocia a una dieta variada en alimentos vegetales, más de 30 tipos de alimentos vegetales a la semana, pero el ser o no ser vegano no es determinante. Los veganos con dietas excesivamente monótonas tienen menos diversidad microbiana⁽⁶⁾.

Los cambios en la microbiota tienen impacto en la salud

Las tasas más altas de cáncer de colon se asocian con mayor consumo de proteína y grasa animal, y menor consumo de fibra. Un estudio investigó los efectos del cambio de dieta en individuos norteamericanos con dieta típicamente occidental (alta en grasa y baja en fibra). Se les administró una dieta de estilo africano, alta en fibra y baja en grasa, durante las dos semanas que estuvieron ingresados en un centro de investigación para asegurar el control de la dieta⁽⁶⁾. La dieta de estilo africano redujo significativamente la expresión de marcadores de inflamación y de hiper-proliferación epitelial en biopsias endoscópicas de colon, en paralelo con cambios en el microbioma, caracterizados por aumento de bacterias fermentadoras de vegetales. Es interesante destacar que el cambio en el contenido de fibra y grasa de la dieta tuvo efectos en el microbioma y en la pared del colon en tan solo dos semanas de intervención.

La fragilidad durante el envejecimiento se ha relacionado con deterioro de la microbiota intestinal atribuible a dietas pobres en frutas y verduras⁽⁸⁾, muchas veces a consecuencia de defectos en la masticación o en el sentido del gusto y del olfato, que son comunes en las personas mayores. El proyecto NU-AGE investigó si un año de dieta mediterránea podría mejorar la microbiota intestinal y reducir la fragilidad en personas mayores, frágiles o pre-frágiles, de cinco países europeos⁽⁹⁾. La adherencia a la dieta se asoció con cambios en la microbiota, de modo que las especies fermentadoras de vegetales incrementaron su abundancia y se correlacionaron positivamente con marcadores de menor fragilidad (Fried Score, Gait Speed Time) y mejor función cognitiva (Construction Praxis, Babcock Memory Score), y negativamente con marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva. Mejorar la microbiota intestinal con una dieta rica en frutas y verduras tiene el potencial de promover un envejecimiento más saludable.

Microbiota intestinal y tolerancia

Algunas personas suelen quejarse de malestar abdominal tras la ingesta de alimentos vegetales de tipo fermentable. Los síntomas incluyen hinchazón abdominal y dolor, así

como exceso de gas abdominal. Un estudio en Vall d'Hebron detectó que los síntomas inducidos por alimentos fermentables, como hinchazón, distensión y dolor, estaban relacionados con inestabilidad en la composición de la microbiota intestinal⁽¹⁰⁾. La dieta rica en vegetales fermentables que provocaba síntomas abdominales, también generaba cambios importantes en la abundancia de los géneros dominantes y reducción de la diversidad microbiana. En cambio, las personas con microbiota intestinal más estable mostraron síntomas menores o nulos. El estudio sugirió que las respuestas sintomáticas podrían deberse a falta de adaptación o capacidad insuficiente de la microbiota para procesar los sustratos no digeribles de los alimentos.

En conclusión, es importante mantener una dieta variada en verduras, hortalizas, legumbres, frutas, frutos secos, para mantener una microbiota intestinal adecuada con capacidad genética y enzimática para procesar esos alimentos y evitar intolerancia.

Bibliografía

1. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018; 362(6416): 776-80.
2. Bar N, Korem T, Weissbrod O, Zeevi D, Rothschild D, Leviatan S, et al. A reference map of potential determinants for the human serum metabolome. *Nature*. 2020; 588(7836): 135-40.
3. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486(7402): 222-7.
4. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv*. 2015; 1(3): e1500183
5. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016; 352(6285): 565-9.
6. McDonald D, Hyde E, Debelius JW, Morton JT, Gonzalez A, Ackermann G, et al. American Gut: an open platform for citizen science microbiome research. *mSystems*. 2018; 3(3): e00031-18.
7. O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, Ou J, Carbonero F, Mohammed K, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun*. 2015; 6: 6342.
8. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488(7410): 178-84.
9. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*. 2020; 69(7): 1218-28.
10. Manichanh C, Eck A, Varela E, Roca J, Clemente JC, González A, et al. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: effect of diet. *Gut*. 2014; 63(3): 401-8.

El microbioma y la nutrición personalizada o de precisión

Guillermo Álvarez Calatayud

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia: galvarezcalatayud@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):61-62

Introducción

La mayor rapidez en la secuenciación del genoma humano y el abaratamiento de sus costes ha permitido el desarrollo de nuevos métodos de caracterización biológica de las enfermedades, lo que ha dado un gran impulso a la Medicina y Nutrición de Precisión y su traslación a la práctica clínica.

El estudio de la microbiota y el **microbioma** también está aprovechando las aportaciones de las tecnologías ómicas, ofreciendo nuevas esperanzas en la prevención y el manejo de diversas enfermedades. Estas técnicas permiten examinar la composición y función de la microbiota y abren la posibilidad de saber, de una manera sencilla y económica, si una persona tiene una microbiota estable o alterada.

Este desequilibrio en la composición de nuestra microbiota o **disbiosis** se ha relacionado con más de un centenar de enfermedades, algunas con una elevada prevalencia en la población, como la obesidad, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares o las enfermedades neurodegenerativas.

El microbioma como diagnóstico:

El estudio del microbioma es probablemente uno de los pilares sobre los que se sustenta la Nutrición Personalizada. De este modo, tendríamos de una técnica diagnóstica sencilla que puede ser utilizada tanto como biomarcador de riesgo, diagnóstico o progresión de la enfermedad, como para el establecimiento de estrategias de estratificación que permitan clasificar a los pacientes en función del riesgo de evolución o agravamiento del problema de salud.

Como ejemplo, se ha propuesto a la microbiota como biomarcador diagnóstico de la enfermedad celiaca en las per-

sonas genéticamente predispuestas al observar una inversión de ratio *Lactobacillus-Bifidobacterium/Bacteroides-E. coli*, que provocaría una disbiosis que podría estar relacionada con la presentación de la enfermedad.

El microbioma como tratamiento

Los numerosos proyectos de investigación aparecidos en los últimos años dedicados a ampliar el conocimiento de la microbiota abren la puerta a futuras aplicaciones con su modulación con la dieta. Un ejemplo de ello sería la observación en aquellas personas con sobrepeso que parecen responder mejor a una intervención dietética si poseen una microbiota rica en *Akkermansia muciniphila* y *Prevotella*, y una microbiota intestinal con una mayor diversidad.

Por supuesto existen numerosos estudios que han demostrado la eficacia de la suplementación con probióticos y prebióticos, la transferencia fecal y las microbiotas sintéticas en diversas situaciones clínicas.

En la tabla 1 se resumen las principales implicaciones futuras en el ámbito de la nutrición de precisión.

Conclusiones

Seguramente será toda una revolución el poder contar con una técnica diagnóstica sencilla que se determine en las heces o con una mínima extracción de sangre y pueda servirnos para predecir o identificar si vamos a padecer una enfermedad, que nos valga como marcador pronóstico para ver cómo está evolucionando, para saber si el tratamiento que nos ha puesto el médico es efectivo, la dieta prescrita por el nutricionista es la más adecuada, o bien cuál puede ser

Tabla 1. Principales implicaciones futuras del microbioma en el ámbito de la nutrición de precisión (adaptado de Kashyap et al., 2017 y Vandeputte, 2020)

Búsqueda de biomarcadores de riesgo, diagnóstico o progresión de enfermedad o para seguimiento de intervenciones dietéticas
Instauración de estrategias de estratificación que permitan clasificar a los pacientes en función del riesgo de evolución o agravamiento del problema de salud
Diseño de planes terapéuticos personalizados basados en la microbiota del paciente para buscar un perfil nutricional más saludable
Desarrollo de nuevos tratamientos basados en estrategias de modulación o modificación del microbioma para mejorar el estado nutricional
<ul style="list-style-type: none">• Dietas personalizadas• Probióticos• Prebióticos• Postbióticos• Microbiotas sintéticas• Trasplante de microbiotas

el mejor tratamiento a aplicar tras conocer nuestro microbioma.

Sin embargo, hay que recordar que, de momento, no existen instrumentos validados para el uso rutinario del estu-

dio de la microbiota fecal en clínica. La cuantificación de especies aisladas, hoy por hoy, solamente tiene aplicabilidad clínica cuando se identifican patógenos que pueden provocar alguna enfermedad y éstos se pueden aislar por métodos tradicionales.

En resumen, aunque es probable que la microbiota pueda desempeñar un papel importante en la Nutrición Personalizada del siglo XXI, se debe actuar con cautela ya que, actualmente, no se justifica su uso rutinario en la clínica y sólo debería utilizarse a nivel de investigación. Sin embargo, el diseño de planes terapéuticos personalizados basados en la microbiota mejorará la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. De Filippis F, Vitaglione P, Cuomo R, Canani RB, Ercolini D. Dietary interventions to modulate the gut microbiome. How far away are we from Precision Medicine. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24(10): 2142-54.
2. Hov JER. Personalised medicine targeting the gut microbiota? *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2015; 135: 624-5.
3. Jobin C. Precision medicine using microbiota. *Science,* 2018; 359: 32-4.
4. Kashyap PC, Chia N, Nelson H, Segal E, Elinav E. Microbiome at the frontier of Personalized Medicine. *Mayo Clinic Proc.* 2017; 92: 1855-64.
5. Kuntz TM, Gilbert JA. Introducing the microbiome into Precision Medicine. *Trends Pharmacol Sci.* 2017; 38: 81-91.
6. Kruger J, Dunning D. Unskilled and unaware of it: How difficulties in recognizing one's own incompetence lead to inflated self-assessments. *J Pers Soc Psychol.* 1999; 77(6): 1121-34.
7. Vandeputte D. Personalized nutrition through the gut microbiota: current insights and future perspectives. *Nutr Rev.* 2020;78(12 Suppl 2): 66-74.

La microbiota en el binomio madre/hijo

Mónica Ruiz Pons

Jefe de Sección de Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Profesor Asociado de Pediatría ULL.

Correspondencia: monicarpons@yahoo.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):63-66

La microbiota intestinal humana es un agregado diverso e individualizado de trillones de archaea, hongos, levaduras, virus, bacteriófagos y sobre todo bacterias de cuatro familias principales: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Bacteroides*. El desarrollo de la microbiota del neonato constituye un factor esencial para conseguir un sistema inmunitario sano y prevenir la aparición posterior de enfermedades. Por ello la ventana de este desarrollo constituye un objetivo potencial para proteger de una enfermedad posterior.

El paradigma histórico ha asumido durante años que el neonato nace estéril y se coloniza de manera diferente según el modo de nacimiento (vaginal *vs* cesárea). Pero la evidencia reciente muestra que existe una pequeña biomasa y una pequeña cantidad de microbios en el útero y trompas de Falopio, así como en el líquido amniótico, placenta y cordón umbilical, indicando que la exposición a microbios (o por lo menos sus metagenomas) puede empezar antes del parto. Existen estudios que hablan de un continuo de microbiota de la vagina, cervix, endometrio y trompas de Falopio, lo que indica un ambiente intrauterino no estéril antes y durante la concepción, implantación, y desarrollo de la placenta. Algunos autores sugieren que esta microbiota puede cohabitar en el útero sin afectar el embarazo o la salud del feto. La placenta asegura un adecuado intercambio maternofetal de moléculas incluidas las que se originan en la microbiota materna. Se han aislado comunidades bacterianas en muestras de placenta, cordón umbilical, líquido amniótico y meconio. Pero la detección de ADN solo no prueba la evidencia de bacterias vivas. Existe un número limitado de estudios que cuestionan este metagenoma considerándolo un producto de una contaminación ambiental y del entorno.

Durante el embarazo, la microbiota intestinal (MBI) de la cavidad bucal y de la vagina experimenta cambios. Estos cambios se relacionan con factores como la dieta materna, genéticos, de estrés, infecciones y uso de antibióticos. Se produce una disminución en la diversidad microbiana y riqueza, y un aumento de la carga de proteobacterias y actinobacterias. En el último trimestre de embarazo, disminuye el *Faecalibacterium* que es un productor de ácidos grasos de cadena corta. La microbiota vaginal tiene como principal componente el *Lactobacillus* y es más estable que la microbiota de la mujer no embarazada. La colonización ascendente desde la vagina también se ha postulado como origen potencial de los microbios, dado su proximidad anatómica y su asociación con el parto pretérmino. Sin embargo, en la mayoría de las mujeres, la vagina está habitada predominantemente por especies de *Lactobacillus* antes del embarazo, y posteriormente se enriquece más de *lactobacilli* a medida que progresa el embarazo. Y dada la diversidad de especies comensales que se encuentran en el parénquima de la placenta, fluido amniótico y meconio no parece que el microbioma de la vagina sea el único origen de las especies que se encuentran en el espacio intrauterino.

Aunque la existencia de esta microbiota permanece cuestionable, el transporte de metabolitos procedentes de bacterias comensales través de la barrera placentaria sí está demostrado. Estos metabolitos procesados por la microbiota materna alcanzan el feto interviniendo en su desarrollo y fisiología. Los antibióticos y otras drogas influyen de manera indirecta las relaciones entre la microbiota materna/fetal al alterar su composición, y como consecuencia el pool de metabolitos generados por ella. Se ha visto que existen correlaciones entre el uso de antibióticos durante el emba-

razo y la aparición de infecciones en el niño y el desarrollo temprano de enfermedad inflamatoria intestinal.

Existen una serie de factores que contribuyen al desarrollo de la MCI hasta que se alcanza la definitiva del adulto a la edad de 3 años. La microbiota del lactante es claramente diferente a la del adulto en cuanto a diversidad. La exposición a la vagina materna, la flora de la piel y leche materna, y posiblemente la microbiota intestinal intraútero juegan un papel fundamental en la maduración y desarrollo de una microbiota sana. Esto asegura que el recién nacido esté preparado contra amenazas inmediatas y protegido frente a infecciones tempranas. Aunque el sistema inmune del neonato es capaz de desarrollar una respuesta inmediata contra un patógeno potencial justo después del nacimiento, aún tiene que madurar en coordinación con la microbiota y muchos otros factores ambientales. La genética del huésped se estima que solo interviene en el 9% de la MBI.

- El paso a través de la vagina expone al neonato a los *Lactobacilli* y las bifidobacterias maternas. Los *Lactobacilli* spp. dominan en la microbiota vaginal de la mujer embarazada disminuyendo la diversidad a medida que aumenta la edad gestacional, aumentando aún más la cantidad de *Lactobacilli* spp. Las *Bifidobacterias* spp. están presentes en las heces maternas y existe evidencia de una transmisión vertical al neonato.

Comparado con el recién nacido a término, la MCI de los pretérminos tiende a ser menos poblada y diversa. Los pretérminos tienen un aumento de facultativos anaerobios, *Streptococcus* y las *Enterobacteriaceae* así como un aumento de bacterias patógenas oportunistas del entorno como *Klebsiella pneumoniae* y *Clostridium difficile*, que suponen > 90% del MCI del pretérmino. Este microbioma, junto a una disminución de anaerobios estrictos como *bifidobacterias*, *bacteroides* y *atopobium* contribuyen a la susceptibilidad a las infecciones que padecen estos pacientes en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Pese a ello, las observaciones a largo plazo de la MCI del pretérmino muestran que a la edad de 1 a 3 años, tiene un desarrollo similar a la de los recién nacidos a término, lo que indica el potencial resiliente de la microbiota.

- La alimentación también juega un papel esencial en el desarrollo de la MCI. El patrón de alimentación temprana incluido la extensión de la lactancia materna, el inicio de la alimentación complementaria y otros ingredientes dietéticos como probióticos, prebióticos y simbióticos pueden dar lugar a diferentes trayectorias del desarrollo de la MCI. La leche humana (LM), inicialmente considerada como un fluido estéril, hoy está bien establecido que contiene un microbioma con > 700 especies bacterianas. Aparte de *Staphylococcus* (también en piel) y *Strptococcus* (también orales), el microbioma de la LH incluye bacterias anaerobias asociadas sobre todo al intestino materno, como *Bifidobacterium* y *Enterococcus*. Se originan a partir

de la piel materna, la cavidad oral del lactante, y seguramente mediante translocación del intestino materno vía tráfico enteromamario a través de la circulación sanguínea. Con el tiempo, el número de especies compartidas entre la madre y el lactante aumenta significativamente. La LM induce una tolerancia inmune neonatal en respuesta a la estimulación antigénica aumentando la proporción de Tregs y disminuyendo la proliferación de células T helper y la producción de citoquinas. La LM contiene cantidades sustanciales de oligosacáridos de la leche materna (HMO), fucosilados o sialidados. Esto hidratos de carbono complejos constituyen uno de los compuestos biológicos activos más importantes con papeles esenciales en el desarrollo del neonato. Los HMO no se digieren, y actúan como probióticos en el establecimiento de la MCI del neonato e inhiben p. ej., la expansión del *B. Strptococci*, que puede provocar infecciones invasivas en el neonato; y estimulan el crecimiento de bifidobacterias, *lactobacillus* y *bacteroides* en el tracto gastrointestinal. También protegen frente a la enterocolitis necrotizante (NEC) ya que aumentan los niveles de mucina intestinal, reduciendo el anclaje de las bacterias al epitelio intestinal. Los HMO promueven la expansión de comensales intestinales, la maduración de las células epiteliales intestinales y la tolerancia inmunológica, así como el crecimiento del lactante. El desarrollo de una microbiota con *Bifidobacterias* spp. como especie predominante intestinal es fundamental para el desarrollo de una microbiota sana en el recién nacido.

- Los reservorios microbianos maternos que alimentan la microbiota del neonato son: intestino (mayor contribuyente con 29 especies), seguido de la piel (7), dorso de la lengua (5), vagina (3) y leche materna (3). Las bacterias derivadas de la piel son transitorias y no persisten. Tampoco las del dorso de la lengua salvo *Veillonella parvula*. Las especies de *lactobacillus* de la vagina materna tampoco persisten más allá del periodo neonatal. Tres especies, *Bifidobacterium longum*, *B. bifidum* and *B. pseudocatenulatum* (todas actinobacteria) se transmiten a través de la leche materna. También se transmiten del intestino materno. La ruta por la que estas bacterias llegan a la leche materna se especula que es través de un circuito enteromamario facilitado por el transporte del intestino al tejido mamario a través de células inmunes de bacterias intestinales e inoculación desde la microbiota oral del lactante de bacterias orales comunes como la *V. dispar*. En contraste con la piel, vagina y dorso de lengua, casi todas las especies que derivan del intestino persisten, y la mayoría derivan del género de los *bacteroides* y actinobacterias, vía transmisión orofecal.

El parto vaginal y la lactancia materna constituyen los mayores conductores del ensamblaje entre la madre y la

microbiota intestinal del neonato a través de las generaciones. Intervenciones recientes tales como el parto por cesárea y el uso de antibióticos, aún siendo necesarios en muchas ocasiones, constituyen perturbaciones que impactan en la microbiota del lactante y se asocian con alteraciones en la resistencia a patógenos y en el desarrollo del sistema inmune. Los antígenos microbianos inducen una tolerancia inmunológica pero solo en un tiempo determinado. La introducción de estos antígenos a destiempo, da lugar a una pérdida de tolerancia y al desarrollo de un estado proinflamatorio. Aunque se desconoce los tiempos exactos (en el ratón termina con el destete), se sugiere que existe una ventana de desarrollo en el ser humano (“ventana de oportunidad”) durante la cual las interacciones entre el sistema inmune y microbiano, fundamentalmente especies de *bacteroides* y bifidobacterias, dan lugar al desarrollo de una adecuada respuesta inmunológica. Esta ventana de oportunidad aparece desde el embarazo.

La disrupción de estos factores da lugar al desarrollo de una microbiota intestinal “disbiótica”. Las intervenciones médicas como las cesáreas, el uso de antibióticos, la alimentación con fórmula y determinadas dietas se ha demostrado que impactan en la composición de la MBI.

El parto por cesárea priva de la exposición a la microbiota vaginal y fecal materna, fundamentalmente de las especies mayoritarias intestinales *bacteroides* y actinobacterias, en particular *Bifidobacterias* spp. Esto da lugar a un desequilibrio bacteriano que favorece los facultativos anaerobios, como los *Clostridium* spp., en los primeros seis meses de edad. El modo de nacimiento también afecta la microbiota de la leche materna disminuyendo la diversidad bacteriana y la cantidad de bifidobacterias. El tipo de parto se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de asma, atopia y obesidad a largo plazo. La disminución de la diversidad bacteriana, en particular *Bifidobacterias* spp. y aumento de los hongos, así como la disfunción de las células CD4+T se ha asociado con el desarrollo de asma y atopia. Y la disminución de los *bacteroides* provoca un desequilibrio entre el índice *Firmicutes/Bacteroides* que se ha asociado con el desarrollo de obesidad.

El evento del nacimiento representa el cambio de un ambiente cuasi estéril in útero a una rápida colonización de todas las superficies corporales. En el parto vaginal, esta se inicia a través de la transmisión vertical de microbios al pasar el canal vaginal e incluye primariamente microbios que habitan el lumen intestinal materno. La complejidad de la microbiota intestinal aumenta durante el primer año de vida. Progresivamente esta composición se va pareciendo a la materna y por último se convierte en una microbiota intestinal del adulto. Los niños nacidos por cesárea comparten un 30% menos de especies bacterianas con la madre que los nacidos vía vaginal, lo que indica diferentes fuentes de colonización intestinal. Tienen un mayor número de especies que usualmente colonizan la piel (*Staph.saprophyticus*) o circulan en el hospital (*Enterococcus*

faecalis, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumonia* y *Clostridium perfringens*). En general, la microbiota de estos niños está dominada de *firmicutes* y proteobacterias, y menos *bacteroides* y actinobacterias. Durante el primer año de vida, la microbiota se puede recuperar pero también puede persistir durante más tiempo, lo que ha creado un debate de si existen consecuencias durante toda la vida. Existen autores que concluyen que existe un riesgo tres veces mayor de desarrollar asma en la niñez y otras enfermedades relacionadas con el sistema inmune tras un parto por cesárea. Hay un interés creciente en intentar arreglar este desequilibrio ocasionado por la cesárea que ha llevado a emplear técnicas de trasplante de microbiota fecal oral a los RN por cesárea, en un intento de repoblar la microbiota hacia un patrón de colonización vaginal. Esto supone la restauración de un nivel de *bacteroides* sano, además de aliviar la abundancia de patógenos oportunistas característicos de la microbiota del parto por cesárea. Pero estas prácticas hay que mirarlas con cautela, ya que la madre puede ser portadora de patógenos potenciales que su sistema inmune puede combatir pero no el sistema inmune inmaduro del recién nacido. Una aproximación diferente sería la transferencia de microbiota vaginal al nacimiento, pero esta practica no consigue establecer una microbiota durable similar a la de los niños nacidos vía vaginal, ya que la mayor fuente de colonizadores intestinales del neonato es la microbiota intestinal materna.

La alimentación a pecho, comparada con la alimentación a fórmula, da lugar sobre todo a una abundancia de *Bifidobacterias* spp. La lactancia materna y la duración de esta se ha relacionado con una disminución del desarrollo de atopia, obesidad, DM tipo 2 y enfermedad inflamatoria intestinal en comparación a los lactantes alimentados con fórmula.

El uso de antibióticos durante el embarazo y el parto es frecuente para el tratamiento de infecciones maternas (urinarias, respiratorias, faringoamigdalares...), cesárea e infecciones por estreptococo del grupo B. Los antibióticos modulan la microbiota intestinal tanto de la madre como del lactante y juegan un papel primordial en la variación de esta microbiota. El efecto de los antibióticos en el desarrollo de la MCI del lactante se relaciona con el momento de la administración de los antibióticos, siendo la profilaxis antibiótica intraparto la que tiene más efecto en comparación con la administración intravenosa los primeros días, tanto en el recién nacido a término como en el prematuro. Esta profilaxis antibiótica da lugar a una disminución de las *Bifidobacterias* spp. y aumento concomitante de las enterobacterias que persiste a lo largo del tiempo, y que se ha asociado con una predisposición al desarrollo de asma y atopia, enterocolitis necrotizante y sepsis tardía, y enfermedad inflamatoria intestinal.

Bibliografía

- Wong E, Lui K, Day AS, Leach ST. (2022). Manipulating the neonatal gut microbiome: current understanding and future perspectives. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2022; 107(4): 346-50.

- Grech A, Collins CE, Holmes A, Lal R, Duncanson K, Taylor R, Gordon A. Maternal exposures and the infant gut microbiome: A systematic review with meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1-30.
- Browne HP, Shao Y, Lawley TD. Mother–infant transmission of human microbiota. *Curr Opin Microbiol*. 2022; 69: 102173.
- Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. The role of microbiota in infant health: from early life to adulthood. *Front Immunol*. 2021; 12: 708472.
- Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, Ganal-Vonarburg SC. Maternal microbiota, early life colonization and breast milk drive immune development in the newborn. *Front Immunol*, 2021; 12: 683022.
- Kapourchali FR, Cresci GAM. Early-life gut microbiome—the importance of maternal and infant factors in its establishment. *Nutr Clin Pract*. 2020; 35(3): 386-405.
- Chu DM, Valentine GC, Seferovic MD, Aagaard KM. The development of the human microbiome: why moms matter. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019; 48(3): 357-75.
- Gudnadottir U, Debelius JW, Du J, Hugerth LW, Danielsson H, Schuppe-Koistinen I, et al. The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 7926.
- Ganal-Vonarburg SC, Hornef MW, Macpherson AJ. Microbial–host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science*. 2020; 368 (6491): 604-7.
- Wang S, Egan M, Anthony Ryan C, Boyaval P, Dempsey EM, Paul Ross R, Stanton C. A good start in life is important—perinatal factors dictate early microbiota development and longer term maturation. *FEMS Microbiol Rev*. 2020; 44(6): 763-81.

Banco de leche. Nuestra experiencia

Diana Escuder Vieco

Tecnóloga de alimentos en el Banco de Leche de la Comunidad de Madrid.

Correspondencia: diana.e.vieco@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):67-69

La leche de la propia madre es el mejor alimento para el recién nacido especialmente cuando este es prematuro o está enfermo (Meek, 2022). Sin embargo, cuando la leche de la propia madre no está disponible o no es suficiente para cubrir los requerimientos de estos niños, el empleo de leche donada en las unidades neonatales es la mejor alternativa para disminuir el riesgo de enterocolitis necrotizante o sepsis y acortar la estancia hospitalaria (Weaver, 2019).

El contenido de nutrientes de la leche materna varía mucho entre madres y depende de múltiples factores como su dieta, la edad gestacional al momento del parto, la etapa de lactancia, la hora del día o si es leche de la fase inicial o final de la extracción. Durante los primeros tres a siete días después del parto, se produce calostro, que es particularmente rico en nutrientes y factores que son importantes para la maduración intestinal y la defensa contra infecciones. En las siguientes dos semanas se produce la leche de transición y a partir de entonces ya se considera que la leche es madura (Andreas, 2015).

La leche de la propia madre extraída para su hijo prematuro generalmente se consume cruda y, a veces, después de refrigeración (24 horas máximo) o congelación y descongelación. La leche donada a un banco de leche suele ser en su mayoría leche madura de madres de bebés nacidos a término y, por lo general, se ha congelado y descongelado antes de la pasteurización Holder. Este tratamiento térmico consiste en calentar la leche donada a 62,5°C durante 30 minutos y posteriormente enfriarla hasta los 4°C en el menor tiempo posible para garantizar su seguridad microbiológica. Posteriormente a este proceso, la leche se vuelve a congelar hasta que se descongela y atempera (alrededor de 37-70°C) antes de dársela al lactante (Weaver, 2019).

La pasteurización Holder ofrece un buen compromiso entre la seguridad microbiológica y la preservación de los componentes nutritivos de los alimentos. Sin embargo, dicho tratamiento provoca la pérdida o disminución de algunos compuestos con actividad biológica presentes en la leche materna. El impacto de la pasteurización Holder en estos compuestos se ha evaluado exhaustivamente en los últimos años para tratar de mejorar la calidad de la leche donada que se ofrece a los recién nacidos prematuros o enfermos. Sin embargo, en general, dichos estudios se han realizado en diferentes condiciones experimentales (tipo de leche, técnicas analíticas, condiciones de almacenamiento, cantidad de leche tratada, etc.) dando lugar a resultados dispares, que, en definitiva, se traducen en una falta de consenso (Picaud, 2017). Este hecho se refleja en la amplia variedad de métodos y/o condiciones descritos en las guías de actuación de los bancos de leche publicadas en diversos países.

La leche donada cuando es madura, contiene significativamente menos proteínas, grasas y energía que la leche proporcionada por las madres de los bebés prematuros (Stoltz, 2014) por eso, para estos niños es importante la fortificación de la leche donada madura. Sin embargo, la pasteurización Holder no parece afectar significativamente a la composición de dichos macronutrientes. Igualmente en relación con los carbohidratos, ni la lactosa, ni los oligosacáridos de la leche materna (HMOs, del inglés Human Milk Oligosaccharides) parecen modificarse como consecuencia de la pasteurización (Hann, 2019). Los HMOs, a diferencia de la leche de otras especies, constituyen el tercer componente mayoritario de la leche materna. Estos HMOs no son metabolizados por las enzimas del tracto digestivo del lactante, pero promueven una correcta colonización intestinal porque son utilizados

por ciertas bacterias, como las pertenecientes a los géneros *Bifidobacterium* y *Staphylococcus*; es decir, tienen acción prebiótica. Además, investigaciones recientes sugieren correlaciones entre los HMO y la microbiota de la leche, con vínculos que posiblemente existan con factores ambientales, genéticos, ubicación geográfica y otros factores (Pace, 2021). Igualmente, el hecho de que existan similitudes entre los carbohidratos de la superficie de las células epiteliales del intestino y los HMOs de la leche sugiere que estos últimos podrían actuar como homólogos o análogos de los receptores celulares con los que interactúan los microorganismos patógenos. Por ello, impedirían el acceso de los patógenos a las células de la mucosa intestinal y, de esta forma, constituirían un mecanismo de defensa adicional para los neonatos. Los HMOs de la leche humana tienen epítomos de unión para las selectinas, unos receptores implicados en la adhesión celular, por lo que podrían ejercer funciones inmunomoduladoras en el intestino infantil. Finalmente, también podrían desempeñar un importante papel como suministradores de ácido siálico, esencial para el desarrollo cerebral y cognitivo del lactante (Bode, 2012).

Por el contrario, el efecto de dicho tratamiento térmico sobre otros componentes con actividad biológica de la leche donada es de especial preocupación ya que muchos de los beneficios que se atribuyen a la leche materna dependen, en gran medida, de la presencia de estos compuestos. De todos los componentes presentes en la leche, las inmunoglobulinas han sido de los más estudiados por su importante papel en la prevención de infecciones y en el desarrollo saludable del niño, en todos ellos se ha encontrado una reducción de estos componentes tras el tratamiento. Otros compuestos donde se ha observado una disminución significativa han sido las citoquinas e IL-10, IL-1 β , IFN- γ y TNF- α (Picaud, 2017), la hormona leptina o la enzima lipasa estimulada por las sales biliares (Escuder, 2018).

Aunque la calidad final de la leche donada es un pilar fundamental de los bancos de leche, el principal objetivo de la pasteurización es garantizar la obtención de un producto seguro desde el punto de vista microbiológico. Además de una microbiota específica, procedente de la glándula mamaria y compuesta principalmente por bacterias de los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Corynebacterium*, la leche donada también puede contener otras bacterias Gram negativas que, con frecuencia, están asociadas al empleo de sacaleches o del agua potable empleada para su limpieza. La pasteurización Holder es capaz de destruir la mayoría de las bacterias no esporuladas presentes en la leche materna (Weaver, 2019). Sin embargo, las bacterias esporuladas como las pertenecientes al género *Bacillus* pueden resistir llegando a causar enfermedad en pacientes inmunodeprimidos como los prematuros. Pero, hasta el momento, no se han descrito infecciones severas en este grupo de riesgo, excepto un caso clínico en el que existía sospecha de infección intestinal por

la ingesta de leche donada conteniendo toxinas de *Bacillus cereus* (Decousser, 2013). Por ello, en las Unidades de Neonatología es de especial relevancia establecer protocolos para el manejo de la leche materna, de tal forma que se evite que esta bacteria genere toxinas capaces de provocar problemas en el recién nacido.

Así mismo, deben extremarse las condiciones higiénicas durante la manipulación de los fortificantes para evitar la contaminación microbiológica de la leche, especialmente de la donada, donde la actividad bactericida está reducida como consecuencia de la pasteurización (Silvestre, 2008).

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la pasteurización Holder permite reducir la carga microbiológica en un determinado porcentaje, dependiendo de la termoresistencia de los microorganismos presentes. En consecuencia, si la calidad microbiológica de la leche donada cruda es deficiente y los recuentos totales iniciales presentes son elevados será posible encontrar microorganismos supervivientes tras este tratamiento térmico. Actualmente no existe un criterio común para todos los bancos de leche en cuanto a la calidad microbiológica de la leche donada antes y después de su pasteurización (Weaver, 2019). En comparación con la leche donada, la leche de la propia madre tiene una mayor concentración de la mayoría de los microorganismos y difiere en la abundancia relativa de géneros bacterianos (Fernández, 2020). Esta microbiota diferencial se ha demostrado que tiene un efecto en la colonización intestinal de los recién nacidos en sus fases iniciales. Así, los niños prematuros alimentados con leche de la propia madre tenían en sus heces mayor presencia de *Bifidobacteriaceae* y más baja de *Staphylococcaceae*, *Clostridiaceae*, y *Pasteurellaceae* comparada con los prematuros alimentados con leche donada (Parral-lorca, 2018). Especialmente en este grupo de pacientes, se requieren nuevas estrategias para permitir la exposición de un mayor número de bebés prematuros a la microbiota de la leche humana en una etapa temprana de la vida.

Hay varias técnicas que pueden ser útiles para aumentar el uso de la propia leche materna o al menos hacer que la leche donada se parezca más a la original como puede ser la estimulación de la lactancia temprana, la adición de probióticos o métodos alternativos de pasteurización.

En primer lugar, lo ideal sería fomentar la lactancia materna en las unidades neonatales poniendo especial énfasis en priorizar el periodo de lactancia temprano para lograr que las madres tengan suficiente volumen de leche materna para cubrir las necesidades nutricionales específicas de su propio hijo, iniciando el contacto piel con piel y la lactancia materna directa en cuanto sea posible (Parker, 2021).

La suplementación de la leche donada o las fórmulas artificiales con bacterias probióticas aisladas de la leche humana, como las bacterias del ácido láctico o las bifidobacterias, puede ser una alternativa para tratar de restaurar una microbiota similar a la leche de la propia madre

antes de alimentar a los bebés. El empleo de cepas probióticas en los recién nacidos prematuros es muy debatido pero cada vez son más las unidades neonatales que los incorporan en su práctica rutinaria ya que las últimas recomendaciones sobre la ESPHGAN avalan el empleo de *Lactobacillus rhamnosus GG ATCC53103* o la combinación de *Bifidobacterium infantis Bb-02*, *Bifidobacterium lactis Bb-12* y *Streptococcus thermophilus TH-4* para reducir las tasas de enterocolitis necrotizante (van den Akker CHP, 2020). Recientemente, se ha publicado un estudio que demostró que la incubación de leche donada con 10-30% de leche de la propia madre con un hijo prematuro durante 4 a 8 horas proporciona unos recuentos de microorganismos similares a los observados en la leche materna (Cacho, 2017). Dicho diseño tiene unos resultados similares empleando leche congelada de la propia madre (Torrez, 2021). En el futuro, el diseño de consorcios bacterianos de la leche humana (microbiotas mínimas de la leche humana), que incluyan cepas bien caracterizadas representativas de una microbiota sana de la leche humana, puede ser una estrategia atractiva para proporcionar una combinación compleja de cepas adaptadas específicamente a esta población objetivo (Fernández, 2018).

Por último, desde los bancos de leche se buscan activamente nuevas técnicas de pasteurización alternativas al método Holder para tratar de preservar los compuestos bioactivos de la leche donada. Recientemente, se ha demostrado que la pasteurización a altas temperaturas y tiempos cortos con un equipo adaptado a las necesidades reales de un banco de leche mejora significativamente la retención de inmunoglobulinas, la hormona leptina, la lipasa estimulada por sales biliares, fosfolípidos y ácidos grasos de cadena larga (Escuder, 2018; Escuder, 2021). Otros métodos que se están investigando son la radiación ultravioleta C (200-280 nm) y las altas presiones hidrostáticas (300-800 MPa) con resultados bastante prometedores (Moro, 2019).

En conclusión, la leche humana, tanto de la propia madre como donada, es el alimento ideal para el crecimiento y desarrollo de los recién nacidos, especialmente de los más prematuros o enfermos. Además de los componentes excepcionalmente nutritivos y bioactivos, la leche humana contiene una comunidad compleja de bacterias que ayudan a establecer la microbiota intestinal infantil, contribuyen a la maduración del sistema inmunitario e interfieren de forma competitiva con los patógenos. Los bancos de leche y servicios de neonatología deben centrar sus esfuerzos para compensar la pérdida de esta microbiota como consecuencia de la pasteurización de la leche donada.

Bibliografía

- Meek JY, Noble L. Section on breastfeeding. Policy statement: breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2022; 150(1): e2022057988.
- Weaver G, Bertino E, Gebauer C, Grovlien A, Mileusnic-Milenovic R, Arslanoglu S, et al. Recommendations for the establishment and operation of human milk banks in Europe: A consensus statement from the European Milk Bank Association (EMBA). *Front Pediatr*. 2019; 7: 53.
- Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. 2015; 91(11): 629-35.
- Picaud JC, Buffin R. Human milk-treatment and quality of banked human milk. *Clin Perinatol*. 2017; 44(1): 95-119.
- Stoltz Sjöström E, Ohlund I, Tornevi A, Domellöf M. Intake and macronutrient content of human milk given to extremely preterm infants. *J Hum Lact*. 2014; 30(4): 442-9.
- Hahn WH, Kim J, Song S, Park S, Kang NM. The human milk oligosaccharides are not affected by pasteurization and freeze-drying. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(6): 985-91.
- Pace RM, Williams JE, Robertson B, Lackey KA, Meehan CL, Price WJ, et al. Variation in human milk composition is related to differences in milk and infant fecal microbial communities. *Microorganisms*. 2021; 9(6): 1153.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012; 22(9): 1147-62.
- Escuder-Vieco D, Espinosa-Martos I, Rodríguez JM, Fernández L, Pallás-Alonso CR. Effect of HTST and holder pasteurization on the concentration of immunoglobulins, growth factors, and hormones in donor human milk. *Front Immunol*. 2018; 9: 2222.
- Decousser JW, Ramarao N, Duport C, Dorval M, Bourgeois-Nicolaos N, Guinebretière MH et al. *Bacillus cereus* and severe intestinal infections in preterm neonates: putative role of pooled breast milk. *Am J Infect Control*. 2013; 41(10): 918-21.
- Silvestre D, Ruiz P, Martínez-Costa C, Plaza A, López MC. Effect of pasteurization on the bactericidal capacity of human milk. *J Hum Lact*. 2008; 24(4): 371-6.
- Fernández L, Pannaraj PS, Rautava S, Rodríguez JM. The microbiota of the human mammary ecosystem. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 586667.
- Parra-Llorca A, Gormaz M, Alcántara C, Cernada M, Nuñez-Ramiro A, Vento M, Collado MC. Preterm gut microbiome depending on feeding type: significance of donor human milk. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1376.
- Parker MG, Stellwagen LM, Noble L, Kim JH, Poindexter BB, Puopolo KM et al. Promoting human milk and breastfeeding for the very low birth weight infant. *Pediatrics*. 2021; 148(5): e2021054272.
- van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and preterm infants: A position paper by the European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition committee on nutrition and the European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition working group for probiotics and prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70(5): 664-80.
- Cacho NT, Harrison NA, Parker LA, et al. Personalization of the microbiota of donor human milk with mother's own milk. *Front Microbiol*. 2017; 8: 1470.
- Torrez Lamberti MF, Harrison NA, Bendixen MM, et al. Frozen mother's own milk can be used effectively to personalize donor human milk. *Front Microbiol*. 2021; 12: 656889.
- Fernández L, Ruiz L, Jara J, Orgaz B, Rodríguez JM. Strategies for the preservation, restoration and modulation of the human milk microbiota. Implications for human milk banks and neonatal intensive care units. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2676.
- Escuder-Vieco D, Rodríguez JM, Espinosa-Martos I, et al. High-temperature short-time and holder pasteurization of donor milk: impact on milk composition. *Life (Basel)*. 2021; 11(2): 114.
- Moro GE, Billeaud C, Rachel B, et al. Processing of donor human milk: update and recommendations from the European Milk Bank Association (EMBA). *Front Pediatr*. 2019; 7: 49.

La vagina y su microbiota

M^a Jesús Cancelo Hidalgo

Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá.

Correspondencia: mariajesus.cancelo@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):70-74

Resumen

El conocimiento sobre los patrones de microbiota normal y anormal ha cambiado de manera dramática en los últimos años. La aplicación de nueva tecnología ha revelado el complejo y dinámico sistema de equilibrio establecido en la microbiota vaginal, regida principalmente por los lactobacilos. Se ha podido establecer como este complejo sistema en el que están integradas hasta 200 especies bacterianas puede ser influenciado por la propia genética, pero también por influencias externas como factores ambientales y de comportamiento.

Las alteraciones en la microbiota vaginal se relacionan con diversos problemas en la salud reproductiva de la mujer. Por ello es fundamental el conocimiento de la fisiopatología del ecosistema vaginal

Conociendo la vagina

Los textos clásicos la definen como el órgano de la copulación, teniendo unas funciones fisiológicas limitadas a la cópula, permitir el paso del feto en el parto y la salida del fluido menstrual y otras secreciones al exterior. Pero a pesar de tener unas funciones fisiológicas limitadas, supone un determinante de peso en la percepción de bienestar y en la calidad de vida de la mujer.

Anatomía de la vagina

Es un tubo fibromuscular hueco que se extiende desde el vestíbulo vulvar hasta el útero con una longitud media de 10-12 cm. Los espacios entre el cuello uterino y vagina se conocen como los fondos de saco vaginales, siendo estos cuatro: anterior, posterior y dos laterales.

Como la vagina está unida con el útero en un punto unos 3 cm más alto por detrás que por delante, permite el uso de anillos vaginales medicados utilizados como anticoncepción o en el tratamiento de la atrofia vaginal, se sitúan en esta parte posterior, a modo de “repisa”.

Situada entre la vejiga y el recto, atraviesa el suelo de la pelvis. La vagina está formada por cuatro capas bien definidas: epitelio, lamina propia, capa muscular y adventicia.

La mucosa está formada por un epitelio escamoso plano poliestratificado no queratinizado, de unas 10 a 40 células de espesor, el cual se encuentra en continua descamación y cuya renovación desde la capa basal es estimulada por los estrógenos.

El epitelio vaginal se origina por división de las células del estrato basal, de manera que existe un reemplazamiento continuo de la capa superficial por las subyacentes, siendo este uno de los mecanismos de defensa frente a infecciones ya que al descamarse, permite eliminar posibles patógenos adheridos a él. No contiene glándulas. La lubricación vaginal ocurre sobre todo por trasudación a través del epitelio, con contribución de las secreciones de las glándulas cervicales, de Bartholino y de Skene.

Entre el epitelio y la capa muscular se encuentra una capa de tejido conjuntivo (lámina propia) ricamente vascularizada y con abundantes capilares que contiene gran cantidad de fibroblastos y fibrocitos, cuya principal función es sintetizar y mantener a la matriz extracelular propia del tejido. Son productores de glucógeno y fibras elásticas. En la lámina propia y la capa muscular hay numerosas terminaciones nerviosas de tipo vasomotor, con abundancia de neurotransmisores.

La intensa vascularización y drenaje venoso de la vagina permite su utilización para la administración de fármacos. La inervación sensorial de la vagina no es uniforme. Esta se concentra en el segmento inferior y especialmente en la pared anterior, lo que sumado a la inervación de las zonas adyacentes como uretra confiere a esta zona de la vagina una mayor sensibilidad.

Esta diferente distribución de la sensibilidad posibilita la utilización de instrumentos (anillos vaginales medicados) o protectores sanitarios (tampones) sin que sean percibidos cuando estos se encuentran situados en la parte superior de la vagina, los cuales si provocarían una sensación de cuerpo extraño cuando se encontraran localizados en la parte inferior.

Las paredes vaginales están formadas en su mayor parte por una capa de fibras musculares lisas, y elásticas. Por fuera de esta capa muscular está recubierta por una capa conjuntiva (adventicia), que forma parte de la fascia endopelviana.

“La secreción vaginal”

El epitelio vaginal, así como el que recubre el exocervix, carecen de glándulas y por tanto el fluido vaginal no se trata de una secreción en sí, sino de un trasudado epitelial.

La superficie vaginal está humedecida por una película de líquido formada en su mayor parte por trasudado del plasma sanguíneo procedente de los capilares de la lámina propia.

El mecanismo de producción de este trasudado, se basa en la presión hidrostática intravascular que fuerza el filtrado del plasma a través del endotelio hacia el intersticio circundante. Al encontrarse la mucosa vaginal en la inmediata proximidad, una parte de dicho ultrafiltrado plasmático atraviesa el epitelio llegando este a la cavidad vaginal.

La capacidad de transferencia de líquido a través del epitelio vaginal es facilitada por los estrógenos, disminuyendo tras la menopausia⁽¹⁾, y parece ser mediada por el óxido nítrico (NO), cuyas enzimas productoras abundan en el epitelio vaginal⁽²⁾.

Al líquido de humectación vaginal se añaden también la secreción mucosa producida por el epitelio glandular presente en el canal cervical.

Durante la actividad sexual, se produce una importante dilatación del plexo vascular subepitelial con un aumento de la trasudación de plasma sanguíneo a través de las paredes de la vagina.

Una de las características del líquido de humidificación vaginal es que este tiene una elevada concentración de H⁺, especialmente en las mujeres premenopáusicas durante todo el ciclo. Así, el pH vaginal normal se estima en esta etapa entre 3,5 a 4,5, excepto en la fase menstrual en la cual, es neutralizado por la sangre, siendo entonces parecido al plasmático.

El ambiente ácido, confiere a la vagina protección frente a bacterias coliformes y levaduras. En la producción y man-

tenimiento de este pH ácido, se atribuye un papel fundamental a la actividad metabólica de lactobacilos anaerobios, especialmente bacilos de Döderlein, que producirían ácido láctico al fermentar el glucógeno contenido en las células descamadas.

Durante la actividad sexual, se produce una rápida la respuesta de lubricación vaginal. El líquido de lubricación vaginal se forma, por aumento de la trasudación a través de las paredes de la vagina de plasma sanguíneo procedente del plexo vascular subepitelial intensamente dilatado. La secreción de las glándulas de Bartholino y Skene aumenta su secreción durante la excitación sexual aunque no contribuyen significativamente a la cantidad de líquido de lubricación vaginal, pero si ayudan a conferir un tacto más viscoso al líquido vaginal lo que facilita la penetración.

Microbiota vaginal

El conocimiento de la naturaleza y funcionalidad de la microbiota presente en la vagina ha avanzado de manera notable en los últimos años. Desde el primer estudio microbiológico de la vagina humana, publicado por Döderlein en 1892⁽³⁾, los lactobacilos han sido descritos como los organismos dominantes en dicho hábitat.

Además de ellos, otras especies cohabitan en un delicado equilibrio en la mujer sana. La rotura de este equilibrio, bien por la reducción de la población de lactobacilos o por el sobrecrecimiento de otras especies, se traducirá en la presencia de síntomas y signos asociados a vaginitis o vaginosis y se conoce como disbiosis⁽⁴⁾. Esta situación es frecuente en las mujeres de cualquier edad y aunque resulta difícil establecer la prevalencia real debido a que muchos episodios son autodiagnosticados y tratados por propia mujer, suponen alrededor de una de cada cuatro consultas que recibe el ginecólogo.

La microbiota vaginal hace referencia al conjunto microorganismos (bacterias y levaduras) que colonizan la vagina y que conforman un ecosistema vaginal en equilibrio. La mayoría de sus componentes son típicos del hábitat intestinal, lo que sugiere que el tracto entérico podría actuar como reservorio de dichos agentes infecciosos. Sin embargo, las frecuencias relativas de las especies presentes en vagina son muy distintas a las encontradas en la porción final del tubo digestivo⁽⁵⁾.

La microbiota vaginal está constituida por distintas especies aerobias y anaerobias, entre las que destaca los lactobacilos que son dominantes en la vagina mientras que son minoritarios en el intestino. En general, el porcentaje de muestras de exudado vaginal que presentan predominancia de los lactobacilos es superior al 70%⁽⁶⁾. Por otro lado, las bacterias grampositivas o gramnegativas anaerobias estrictas de los grupos *Clostridium-Eubacterium* y *Bacteroides-Prevotella*, que dominan el hábitat intestinal, aparecen esporádicamente en la vagina, lo que sugiere que en esta mucosa son transeúntes más que colonizadoras.

Lactobacilos. Características generales

Los lactobacilos han sido descritos consistentemente como los microbios dominantes en la vagina.

Se considera que tienen un papel crítico en el mantenimiento del ecosistema vaginal al prevenir la excesiva proliferación otros microorganismos como *Gardnerella vaginalis*, que cuando se convierten en dominantes pueden inducir alteraciones como la vaginosis. Igualmente, impedirían la colonización por patógenos u hongos responsables de la producción de infecciones.

Los lactobacilos forman un amplio y heterogéneo grupo de las bacterias del ácido láctico, caracterizadas por ser grampositivas, no esporuladas y con un catabolismo de los azúcares estrictamente fermentativo, cuyo producto final predominante es la producción de dicho ácido orgánico. Morfológicamente varían desde formas alargadas a cortas y desde rectas a curvadas. En general, son bacterias anaerobias aerotolerantes. Presentan genomas pequeños, por lo que son muy exigentes nutricionalmente. Sin duda, su inocuidad como agentes infecciosos se debe también en parte a esta escasez de información genética.

Se han identificado diversas especies de lactobacilos. La vagina está colonizada preferentemente por *L. acidophilus*, *L. fermentum* pero también se identifica con frecuencia *L. crispatus*, *L. gasseri* y *L. jensenii*, *L. iners* y *L. vaginalis*⁽⁷⁾.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de las especies más frecuentes presentes en la vagina de mujeres sanas

Se han identificado patrones generales de microbiota vaginal, que tienden a diferenciarse entre mujeres con y sin vaginosis.

Interacción de los lactobacilos con la vagina

Los lactobacilos son predominantes en la vagina de las mujeres fértiles e impiden la colonización de la mucosa por microorganismos indeseados, generadores de patología urogenital y esto lo realizan a través de diversos mecanismos:

Adherencia al epitelio vaginal e inhibición de la colonización por organismos indeseados. La pared externa del lactobacilo es capaz de unirse al epitelio vaginal gracias a las ahesinas, las cuales forman parte de la pared celular y su composición es variada, habiéndose señalado que serían carbohidratos y glucoproteínas, ácidos lipoteicoicos o proteínas extracelulares. Respecto a la zona de unión en el epitelio vaginal parece que el lactobacilo es capaz de reconocer la fibronectina, glucoproteína que forma la matriz extracelular y que esta unión se ve favorecida en medio ácido⁽⁸⁾.

El resultado de la asociación entre los lactobacilos y el epitelio vaginal es la formación de una biopelícula que lo protege frente a la colonización por microorganismos patógenos o indeseados⁽⁹⁾.

Además, este efecto se ve potenciado por la capacidad de los lactobacilos vaginales para **coagregar** con los patógenos potenciales. La capacidad de agregación se ha puesto de

Tabla 1. Especies más frecuentes de microorganismos presentes en la vagina de las mujeres sanas

Microorganismos presentes en la vagina de mujeres sanas	
Cocos y bacilos Gram+	<i>Lactobacillus</i>
Anaerobios facultativos	<i>Streptococcus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Gardnerella</i> <i>Staphylococcus</i>
Bacilos Gram –	<i>Escherichia</i>
Anaerobios facultativos	<i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i>
Cocos y bacilos Gram +	<i>Atopobium</i>
Anaeróbicos estrictos	<i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Eubacterium</i>
Bacilos Gram –	<i>Bacteroides</i>
Anaeróbicos estrictos	<i>Prevotella</i>
Micoplasmas	<i>Mycoplasma hominis</i>

manifiesto con microorganismos como *Escherichia coli*, *G. vaginalis* y *Candida albicans*,

Asociado a esto, son capaces de generar productos microbicidas como el ácido láctico, el peróxido de hidrógeno que tendrán un efecto antimicrobiano notable⁽¹⁰⁾.

pH vaginal

El pH fisiológico de la vagina se mantiene entre 4 y 5, debido a la producción de ácido láctico como consecuencia de la fermentación de carbohidratos⁽¹¹⁾.

Este constituye uno de los principales mecanismos defensivos ya que este ambiente ácido inhibe parcial o totalmente el desarrollo de la mayor parte de las bacterias procedentes del tracto digestivo y de las de origen ambiental. Prueba de ello es que una de las características de la vaginosis bacteriana es la presencia de un pH cercano a 7.

Peróxido de hidrógeno

La producción de agua oxigenada (H_2O_2) parece ser común entre ciertas especies de lactobacilos como *L. crispatus* y *L. jensenii*, mientras que es excepcional en otras como *L. fermentum* y los lactobacilos que habitan preferentemente en el intestino, como *L. plantarum* y *L. casei*, incluso aunque estos se aislen de la vagina.

Las cepas productoras de H_2O_2 son más estables en el ambiente vaginal y protegen mejor la mucosa frente a las alteraciones causadas por microorganismos indeseados incluyendo productores de enfermedades de transmisión sexual (ETS) como *Neisseria gonorrhoeae*⁽¹²⁾.

El efecto bactericida del agua oxigenada viene determinado por su capacidad oxidante y por la generación, a partir de ella, de metabolitos como el radical OH⁻, que dañan la integridad del ADN celular.

Producción de bacteriocinas

Las bacteriocinas son polipéptidos con actividad antimicrobiana que se sintetizan en los ribosomas. Las bacterias lácticas producen diversas bacteriocinas, alguna de las cuales, como la nisina, se emplea como conservante alimentario. Su acción se debe a que son capaces de originar la apertura de poros en las membranas e incluso la lisis celular⁽¹³⁾.

Agentes tensioactivos

Son compuestos capaces de originar una disminución de la tensión superficial y aunque no se ha probado si son capaces de inhibir la adherencia de bacterias indeseadas a las células del epitelio vaginal, si se ha probado que agentes tensioactivos producidos por una cepa de *L. acidophilus* y *L. fermentum*, son capaces de inhibir la adhesión de *E. faecalis* y de *E. coli*, a la goma de silicona de los catéteres⁽¹⁴⁾.

Los agentes tensioactivos solubilizan lípidos, de manera que podrían ser letales para virus y para micoplasmas, los cuales serían especialmente susceptibles al carecer de pared celular⁽¹⁵⁾.

Rotura del equilibrio. Fisiopatología de la vaginitis y vaginosis

La rotura del equilibrio entre lactobacilos y otros microorganismos es el mecanismo fisiopatológico de las vaginitis y vaginosis. Pero no está totalmente aclarado si la reducción o desaparición de los lactobacilos es **causa o resultado** de la proliferación de otros microorganismos.

Cuando la concentración de lactobacilos en la vagina disminuye por debajo de un nivel crítico, esta circunstancia es aprovechada por microorganismos que se encuentran habitualmente en la vagina sana o por otros de origen exógeno, que proliferarán hasta hacerse dominantes, comportándose así como patógenos oportunistas.

Aunque las infecciones del tracto urinario inferior (ITU) no son propiamente genitales, su presencia y recidiva se ha relacionado con alteraciones en el ecosistema vaginal. Se ha determinado que el episodio de infección urinaria, prácticamente siempre es precedido por la colonización vaginal por parte de los patógenos urinarios.

Así podría explicarse también por qué dichos cuadros son predominantes en mujeres posmenopáusicas que han perdido gran parte de los lactobacilos vaginales y son, por ello, más susceptibles a la colonización por *E. coli* y otras enterobacterias y como el tratamiento estrogénico beneficia algunos parámetros especialmente la recolonización vaginal por lactobacilos^(16,17).

El hábitat vaginal sufre frecuentes cambios originados por su propia fisiología. La edad, fase del ciclo menstrual, activi-

Tabla 2. Factores que pueden modificar la microbiota vaginal.

Factores exógenos	Factores endógenos
Actividad sexual	Menstruación
Uso de antibióticos	Variación de niveles hormonales
Uso de jabones, desodorantes...	Inmunidad local y sistémica
Duchas vaginales	Enfermedades sistémicas
DIU	Cofactores: tabaco
Intervenciones ginecológicas	

dad sexual, método anticonceptivo, gestación, antibióticos o utilización de determinados productos higiénicos pueden alterar el normal equilibrio.

El papel de los estrógenos resulta relevante en el mantenimiento de la microbiota vaginal. Antes de la menarquía y en la postmenopausia, el epitelio vaginal es fino, existiendo un menor aporte de glucógeno a la microbiota vaginal, por lo que la población de lactobacilos se encuentra reducida y como consecuencia, el pH se eleva (pH 4,7 o más) lo que favorece la colonización vaginal por *E. coli* y otras enterobacterias.

El aumento cíclico de la concentración de hormonas esteroideas, ayuda al desarrollo de los lactobacilos, pero también es beneficioso para algunos de los patógenos potenciales habiéndose descrito que los estrógenos favorecen la adherencia de *Candida* al epitelio vaginal y la proliferación de *T. vaginalis*.

Los antibióticos usados en el tratamiento sistémico de infecciones con frecuencia causan una alteración importante de la microbiota, con disminución de la población de lactobacilos y sobrecrecimiento de otros agentes que causarán una disbiosis o en algunos casos, infección vaginal.

Otros factores como el consumo de tabaco influyen la microbiota. Se ha comprobado como las mujeres fumadoras tienen una menor proporción de lactobacilos en ella⁽¹⁸⁾.

La utilización de anticonceptivos hormonales, se ha relacionado clásicamente con disbiosis de la microbiota vaginal sin embargo, se ha señalado una relación inversa entre la utilización de anticonceptivos hormonales y la presencia de vaginosis bacteriana⁽¹⁹⁾.

En la Tabla 2 se resumen los factores exógenos y endógenos que pueden modificar la microbiota vaginal.

Hormonas esteroideas y vagina

Principalmente estrógenos, pero también andrógenos, en conjunto, son los responsables de mantener unas condiciones óptimas de los tejidos del tracto genital y urinario⁽²⁰⁾. Los

estrógenos influyen el espesor del epitelio, la vascularización y secundario a ello, la abundancia del trasudado vaginal

Las hormonas esteroides actúan en sus órganos diana fundamentalmente mediante su unión específica a receptores intracelulares y de membrana. Se ha demostrado la abundancia de receptores estrogénicos en la pared vaginal, especialmente en el epitelio de la mucosa (en varios estratos celulares) y en menor cantidad en fibroblastos y músculo liso del estroma⁽²¹⁾.

Microbiota y salud de la mujer

La importancia de mantener unos patrones de microbiota vaginal saludable radica en evitar la presencia de disbiosis o infecciones vaginales y la relación cada vez más consistente que se está estableciendo entre patrones anómalos con problemas reproductivos⁽²²⁾, enfermedad pélvica inflamatoria o peores resultados perinatales⁽²³⁾.

Por ello, es preciso conocer las medidas que favorecen la adquisición y mantenimiento de patrones saludables de microbiota en la mujer con el fin de mejorar su salud reproductiva y en definitiva, su calidad de vida.

Bibliografía

1. Scavello I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual health in menopause. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(9): 559.
2. Uckert S, Waldkirch ES, Albrecht K, Sonnenberg J, Langnäse K, Richter K, et al. Expression and distribution of cyclic AMP- and cyclic GMP-binding protein kinases in the human vagina- an immunohistochemical study. *J Sex Med*. 2010; 7(2 Pt 2): 888-95.
3. Döderlein ASG. *Das Scheidensekret und seine bedeutung für das puerperalfieber*. Leipzig: O. Durr; 1892.
4. Jurado López AR, Centeno Mediavilla C, Suárez Fernández JE, Losa Domínguez F, Cancelo Hidalgo MJ. *Prog Obstet Ginecol*. 2022; 65: 47-55.
5. Graham ME, Herbert WG, Song SD, Raman HN, Zhu JE, Gonzalez PE, et al. Gut and vaginal microbiomes on steroids: implications for women's health. *Trends Endocrinol Metab*. 2021; 32(8): 554-65.
6. Auriemma RS, Sciarati R, Del Vecchio G, Liccardi A, Verde N, Pirchio R, et al. The vaginal microbiome: A long urogenital colonization throughout woman life. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 686167.
7. Boyd MA, Antonio MA, Hillier SL. Comparison of API 50 CH strips to whole-chromosomal DNA probes for identification of *Lactobacillus* species. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 5309-11.
8. Van Tassel ML, Miller MJ. *Lactobacillus* adhesion to mucus. *Nutrients*. 2011; 3(5): 613-36.
9. Sengupta M, Sarkar S, SenGupta M, Ghosh S, Sarkar R, Banerjee P. Biofilm producing *Enterococcus* isolates from vaginal microbiota. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(9): 1082.
10. Osset J, Bartolomé RM, García E. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis*. 2001; 183: 485-91.
11. Godha K, Tucker KM, Biehl C, Archer DE, Mirkin S. Human vaginal pH and microbiota: an update. *Gynecol Endocrinol*. 2018; 34(6): 451-5.
12. Muench DE, Kuch DJ, Wu H, Begum AA, Veit SJ, Pelletier ME, et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli inhibit gonococci in vitro but not during experimental genital tract infection. *J Infect Dis*. 2009; 199(9): 1369-78.
13. Scillato M, Spitale A, Mongelli G, Privitera GF, Mangano K, Cianci A, et al. Antimicrobial properties of *Lactobacillus* cell-free supernatants against multidrug-resistant urogenital pathogens. *Microbiologyopen*. 2021;10(2): e1173.
14. Velraeds MM, Van de Belt-Gritter B, Busscher HJ, Reid G, Van der Mei HC. Inhibition of uropathogenic biofilm growth on silicone rubber in human urine by lactobacilli-a teleologic approach. *World J Urol*. 2000; 18: 422-6.
15. Sambanthamoorthy K, Feng X, Patel R, Patel S, Paranavitana C. Antimicrobial and antibiofilm potential of biosurfactants isolated from lactobacilli against multi-drug-resistant pathogens. *BMC Microbiol*. 2014; 14: 197.
16. Lühje P, Hirschberg AL, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2014; 77(1): 32-6.
17. Cancelo Hidalgo MJ, de la Fuente P. Perception and attitude of Spanish gynaecologists towards women with integral perineal symptomatology (IPS). 8th European Congress on Menopause (EMAS). London UK 16-20 May 2009.
18. Brotman RM, He X, Gajer P, Fadrosh D, Sharma E, Mongodin EF, et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 471.
19. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Walker S, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(9): e73055.
20. Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, Goldstein I, Kim NN. Role of androgens in female genitourinary tissue structure and function: Implications in the genitourinary syndrome of menopause. *Sex Med Rev*. 2018; 6(4): 558-71.
21. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105: 216-22.
22. Günther V, Allahqoli L, Watrowski R, Maass N, Ackermann J, von Otte S, Alkatout I. Vaginal microbiome in reproductive medicine. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(8): 1948.
23. Graham ME, Herbert WG, Song SD, Raman HN, Zhu JE, Gonzalez PE, et al. Gut and vaginal microbiomes on steroids: implications for women's health. *Trends Endocrinol Metab*. 2021; 32(8): 554-65.

Empleo de probióticos. Aplicaciones en salud reproductiva y mamaria

Leónides Fernández

Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia: leonides@ucm.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):75-78

Hay una etapa única en la vida de una mujer, que dura unos 30 años, en la que puede concebir y dar vida a un nuevo ser. Desde un punto de vista fisiológico, esto requiere una secuencia de eventos que se inician con la fertilización del óvulo, pasan por la gestación y culminan en el parto que, en condiciones ideales, prosigue con la lactancia del recién nacido. En cada una de estas etapas pueden surgir complicaciones que impidan o dificulten su éxito, siendo la alteración del microbioma materno, y más específicamente de la microbiota del tracto reproductor femenino y la de la glándula mamaria, una de sus posibles causas. Por este motivo, la administración de probióticos que se hayan seleccionado específicamente para cada problema concreto se considera una estrategia con un gran potencial para modular la microbiota de la mujer y mejorar su salud, incluyendo la reproductiva y la de la glándula mamaria.

Aplicaciones de probióticos en la salud reproductiva

Tanto la reproducción natural como el resultado de las técnicas de fertilización *in vitro* dependen en gran medida de una compleja relación entre la microbiota, las células del huésped y los componentes del sistema inmunológico del tracto reproductor femenino. La OMS define la infertilidad como la incapacidad de conseguir un embarazo después de mantener regularmente relaciones sexuales sin protección durante 12 meses o más (WHO, 2018). Aunque la infertilidad puede ser debida a factores genéticos, anatómicos e inmunológicos, aproximadamente un 15% está relacionada con factores microbiológicos.

La microbiota vaginal de las mujeres sanas en edad reproductiva representa el 9% de la microbiota total y se caracteriza, en general, por estar dominada por unas pocas especies del género *Lactobacillus*: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. iners* y *L. gasseri*. El empleo de técnicas de secuenciación masiva ha permitido definir 5 perfiles o configuraciones de la microbiota vaginal denominados vaginotipos o cervicotipos (*community state types* [CST] en inglés; Ravel et al., 2011). Cuatro de estos vaginotipos se caracterizan por la especie predominante: *L. crispatus* (vaginotipo I), *L. gasseri* (vaginotipo II), *L. iners* (vaginotipo III) y *L. jensenii* (vaginotipo V). Existe un quinto vaginotipo (IV) que tiene una escasa presencia de *Lactobacillus* y una elevada proporción de microorganismos anaerobios estrictos (*Prevotella*, *Dialister*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Peptoniphilus* y *Sneathia*, entre otros). Este vaginotipo IV se ha dividido, a su vez, en varios subtipos en función de la abundancia de *Candidatus Lachnocurva vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* y otras bacterias anaerobias facultativas y estrictas (France et al., 2020). Generalmente se asume que la abundancia de lactobacilos en la vagina es la situación más saludable porque proporcionan una mayor protección frenando la invasión de patógenos. Sin embargo, la relación entre el predominio de lactobacilos y la salud vaginal es cuestionable ya que algunas mujeres tienen una microbiota vaginal con mucha diversidad bacteriana o dominada por bacterias anaerobias, como ocurre con frecuencia en algunas etnias, y son asintomáticas. Esto indica que es tan importante saber qué composición tiene la microbiota vaginal como su funcionalidad, que depende de la expresión génica de

los miembros que la integran. De hecho, la asociación de los análisis metataxonómico y transcriptómico ha revelado que el potencial patogénico de algunas especies depende del resto de miembros de la microbiota vaginal. Así, la expresión de citolisinas de *L. iners* y *G. vaginalis* es menor cuando se encuentran junto con otros lactobacilos que cuando están con otros anaerobios facultativos u obligados (France et al., 2022).

Hasta hace poco tiempo el resto del tracto reproductor femenino (cérvix, endometrio, trompas de Falopio y ovarios) se consideraba estéril y la presencia de microorganismos se asociaba con la infección provocada por la ascensión de los mismos a través del cérvix o por transmisión por vía sanguínea o como consecuencia de procedimientos ginecológicos. Sin embargo, ya se reconoce la existencia de una microbiota específica en el tracto genital superior que, aunque menos abundante y estudiada que la vaginal, también está dominada por especies de *Lactobacillus* que llegan a constituir más del 90% de los microorganismos presentes, aunque también se encuentran otros géneros como *Bifidobacterium*, *Gardnerella*, *Prevotella* y *Streptococcus* en una proporción mucho menor. La composición de la microbiota de esta parte del tracto genital femenino es todavía objeto de debate por la dificultad de tomar muestras que no estén contaminadas con fluido vaginal y/o el canal cervical (Punzón-Jiménez y Labarta, 2021).

Una mayor diversidad microbiana en la microbiota del tracto genital femenino, con ausencia o una baja presencia de lactobacilos y un mayor porcentaje de otras especies como *Gardnerella* y *Atopobium*, se ha asociado con infertilidad y con el fallo de la fertilización *in vitro* (Riganelli et al., 2020). El predominio de lactobacilos, especialmente en el endometrio, generalmente se asocia con una buena salud genitourinaria femenina porque producen sustancias antimicrobianas, especialmente ácido láctico que mantiene un pH vaginal ácido, y bacteriocinas. Este rasgo, junto a su excelente capacidad de adhesión al epitelio y actividad inmunomoduladora, proporciona una mayor protección frente a la invasión de microorganismos potencialmente patógenos. En este sentido, de todas las especies de lactobacilos, *L. crispatus* parece destacar como la más protectora. Por otra parte, aunque no se conoce con exactitud, una mayor diversidad bacteriana está ligada a un estado inflamatorio que dificulta la implantación del embrión y podría incluso provocar fallo ovárico (Moreno et al., 2022). Un perfil inmunológico alterado antes y después de la implantación puede alterar tanto el desarrollo fetal como el éxito del embarazo. Por ejemplo, la expresión alterada de TGF- β 1 en el útero materno podría estar asociada con fallo en la implantación del embrión, así como provocar abortos y otros resultados adversos en el embarazo al producir un desequilibrio entre la apoptosis y la proliferación del tejido que cubre el útero (Lu et al., 2021).

Aunque incipiente, todo este conocimiento ha impulsado el empleo de probióticos para prevenir o tratar la

alteración de la microbiota del tracto reproductor femenino y en especial la de la vagina y el endometrio que parecen ser las más relevantes para el éxito de la implantación del embrión y el adecuado desarrollo del embarazo. La administración de probióticos es mucho más ventajosa que la de antibióticos por el carácter recurrente de muchas de estas alteraciones de la microbiota del aparato reproductor femenino, el alarmante aumento y diseminación de las resistencia a antimicrobianos y la alteración de la microbiota comensal como daño colateral de la actividad no discriminatoria de los antibióticos. La mayor parte de los estudios realizados para evaluar el potencial de la administración de probióticos para mejorar la fertilidad (reducir los abortos y la infertilidad de causa desconocida) han empleado cepas de distintas especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* con el objetivo de modular la microbiota del tracto reproductor femenino. Entre otros, los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos para evaluar la eficacia en mujeres con problemas de abortos e infertilidad de la administración oral de dos cepas de *Ligilactobacillus salivarius* (CECT 5713 y CECT 30632) seleccionadas por sus propiedades probióticas vaginales han mostrado su eficacia para remodelar el perfil microbiológico e inmunológico del exudado vaginal. La tasa de éxito de embarazo entre las participantes fue notable, asociándose este éxito a un cambio significativo en la microbiota y otros parámetros vaginales (Fernández et al., 2021; Fernández et al., 2023). Además, se registró un aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β 1 y TGF- β 2), implicados en angio- y vasculogénesis y relacionados con la inducción de tolerancia inmunológica en mucosas, respectivamente, y un pH vaginal más ácido. El pH ácido es favorable para la activación de TGF- β 1 y TGF- β 2, activación que es necesaria para que estos factores se unan a los receptores de las células cervicovaginales. En futuros estudios podría incluirse la evaluación de otras propiedades de interés de los probióticos en relación con su aplicación para la infertilidad, como la capacidad de adhesión al esperma (Li et al., 2021).

Aplicaciones de probióticos en la salud mamaria

La lactancia materna proporciona innumerables beneficios tanto a la madre como al lactante, siendo la mejor opción para la nutrición del recién nacido. Además, aunque tradicionalmente se ha considerado fluido biológico estéril, la leche materna contiene en condiciones fisiológicas una microbiota específica que ha sido descrita con detalle por muchos investigadores. Los principales componentes de esta microbiota pertenecen a los géneros *Staphylococcus* (*S. epidermidis* y otras especies de estafilococos coagulasa negativos [CNS]), *Streptococcus* (*S. salivarius*, *S. mitis* y otras especies del grupo *mitis*), *Corynebacterium*, *Cutibacterium* y otras bacterias Gram-positivas relacionadas. En menor

proporción también se encuentran bacterias ácido lácticas y bifidobacterias, de cuyo potencial probiótico se hablará más adelante. La leche de mujeres sanas tiene una concentración fisiológica de entre <1 y 10000 bacterias por mililitro cuando se extrae en condiciones higiénicas. La aplicación de técnicas de secuenciación masiva ha revelado, además, la existencia de ADN de una gran cantidad de microorganismos que no se habían podido detectar con las técnicas clásicas de cultivo, pero se desconoce si se trata de microorganismos viables (Fernández et al., 2020).

La microbiota presente en la leche participa en muchos de los beneficios que se derivan de la lactancia materna: protección frente a infecciones, programación metabólica, inmunomodulación y neuromodulación. Los microorganismos que componen esta microbiota tienen un papel muy importante en la colonización intestinal del recién nacido ya que se trata de los primeros que van a entrar en su tracto digestivo y lo van a hacer periódicamente durante un tiempo prolongado. Se ha estimado que aproximadamente un cuarto de las bacterias que se encuentran en las heces de los lactantes en su primera etapa de vida deriva de las presentes en la leche de la madre. De hecho, la comparación de la microbiota intestinal de los niños alimentados con leche materna y fórmulas infantiles revela profundas diferencias en la composición y diversidad. Estas diferencias van a tener una importante influencia en la salud del lactante, que se prolonga a lo largo de toda la vida del individuo y que no se limita al tracto gastrointestinal, sino que trasciende a un gran número de órganos incluyendo, por ejemplo, el cerebro a través del eje microbiota-intestino-cerebro.

Uno de los principales problemas que experimentan las madres durante la lactancia es la mastitis, que provoca en numerosas ocasiones el destete prematuro privando al lactante, y a su madre, de los innumerables beneficios de la lactancia. Las mastitis lactacionales son una inflamación de cualquier parte de la glándula mamaria, incluyendo no sólo el tejido intramamario sino también el pezón y su areola, derivada de un proceso infeccioso. Se trata de una disbiosis que se caracteriza por una drástica pérdida de la diversidad microbiana típica del ecosistema de la glándula mamaria y un predominio de un número reducido de especies bacterianas.

Las mastitis lactacionales se han clasificado de acuerdo con diferentes criterios. Así se habla de mastitis clínicas y subclínicas en función de la presencia de manifestaciones clínicas. En el primer caso, se aprecia una inflamación del pecho que puede estar acompañada o no de signos y síntomas sistémicos, mientras que en el caso de las mastitis subclínicas se registra una reducción en la secreción de leche y un recuento bacteriano elevado sin que exista una inflamación manifiesta. Por otro lado, las mastitis agudas tienen como principal agente etiológico a *Staphylococcus aureus* y se manifiestan por inflamación, calor, dolor y enrojecimiento del pecho y síntomas similares a una gripe (dolor muscular,

fiebre) porque las toxinas producidas por *S. aureus* se diseminan rápidamente por vía sanguínea y alteran la producción de citoquinas. Las mastitis subagudas, al igual que las subclínicas, son más difíciles de diagnosticar porque los agentes etiológicos, estafilococos coagulasa negativos (principalmente, *Staphylococcus epidermidis*) y estreptococos de los grupos *mitis* y *salivarius* que son miembros habituales de la microbiota del ecosistema mamario, no provocan una alteración tan manifiesta. Su sobrecrecimiento sobre la superficie interna de los conductos de la glándula mamaria, formando una gruesa biopelícula, provoca la inflamación del epitelio de la glándula mamaria y el estrechamiento de la luz del conducto por lo que la leche tiene que salir por un conducto muy estrecho. La presión de la leche, que tiene dificultad para salir, sobre el epitelio inflamado es lo que provoca el dolor característico (pinchazos), calambres y/o ardor. En ocasiones, el conducto se llega a obstruir completamente impidiendo la salida de la leche y provocando la congestión de la mama (Rodríguez y Fernández, 2017).

El tratamiento clásico de las mastitis es la prescripción de antibióticos, pero no siempre resulta efectivo dado el aumento de la resistencia a antimicrobianos que se detecta entre los agentes etiológicos implicados, además de alterar la transmisión de bacterias al intestino del lactante. Esto ha impulsado la búsqueda de nuevas estrategias para modular la microbiota mamaria y el empleo de bacterias probióticas, en particular las aisladas de leche de mujeres sanas y especialmente adaptadas a este nicho ecológico, ha sido un éxito. La efectividad de varias cepas bacterianas aisladas de leche (*Lactobacillus gasseri* CECT5714, *L. salivarius* CECT5713, *L. salivarius* PS2, *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716) para reducir la concentración de los agentes responsables de las mastitis y los síntomas derivados se ha demostrado en varios ensayos clínicos (Arroyo et al., 2010; Espinosa-Martos et al., 2016; Fernández et al., 2016; Jiménez et al., 2008; Jiménez et al., 2021; Hurtado et al., 2017; Maldonado-Lobón et al., 2015). Además, en algunos casos (*L. salivarius* PS2 y *L. fermentum* CECT5716) se ha comprobado que su administración durante la última etapa del embarazo o la lactancia previene la aparición de mastitis en mujeres que en ocasiones anteriores habían tenido este problema.

En conclusión, de forma análoga a como se ha descrito en otros nichos ecológicos, se dispone de abundante evidencia científica sobre la estrecha relación que existe entre la composición de la microbiota del tracto reproductor femenino y la de la glándula mamaria y aspectos tan relevantes como la reproducción y la lactancia. También existen numerosas pruebas de la eficacia de la administración de probióticos especialmente seleccionados en base a varias características de interés en función de la diana específica (en este caso concreto, fertilidad y mastitis). Sin embargo, quedan muchos retos para el futuro incluyendo aspectos que van desde conocer en profundidad el mecanismo de acción de los probióticos

y la influencia de las características particulares del individuo en su efectividad hasta el desarrollo de medios y protocolos para su producción económica a gran escala, pasando por la identificación de nuevas alternativas a los probióticos tradicionales que puedan ser más eficaces como, por ejemplo, los denominados probióticos de nueva generación.

Bibliografía

- Arroyo R, Martin V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 1551-8.
- Espinosa-Martos I, Jiménez E, de Andrés J, Rodríguez-Alcala LM, Tavarez S., Manzano S, et al. Milk and blood biomarkers associated to the clinical efficacy of a probiotic for the treatment of infectious mastitis. *Benef Microbes*. 2016; 7: 305-18.
- Fernández L, Cardenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martin V, et al. Prevention of infectious mastitis by oral administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 during late pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2016; 62, 568-73.
- Fernández L, Castro I, Arroyo R, Alba C, Beltrán D, Rodríguez JM. Application of *Ligilactobacillus salivarius* CECT5713 to achieve term pregnancies in women with repetitive abortion or infertility of unknown origin by microbiological and immunological modulation of the vaginal ecosystem. *Nutrients*. 2021; 13: 162.
- Fernández L, Castro I, Arroyo R, Alba C, Beltrán D, Rodríguez JM. Immunomodulation of the vaginal ecosystem by *Ligilactobacillus salivarius* CECT 30632 improves pregnancy rates among women with infertility of unknown origin or habitual abortions. *Nutrients*. 2023; 15: 362.
- Fernández L, Pannaraj PS, Rautava S, Rodríguez JM. The microbiota of the human mammary ecosystem. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 586667.
- France MT, Ma B, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Johanna B. Holm JB, et al. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome*. 2020; 8: 166.
- France MT, Fu L, Rutt L, Yang H, Humphrys MS, Narina S, et al. Insight into the ecology of vaginal bacteria through integrative analyses of metagenomic and metatranscriptomic data. *Genome Biol*. 2022; 23: 66.
- Hurtado JA, Maldonado-Lobón JA, Díaz-Ropero M P, Flores-Rojas K, Uberos J, Leante JL, et al. Oral administration to nursing women of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Prevents lactational mastitis development: a randomized controlled trial. *Breastfeed Med*. 2017; 12: 202-9.
- Jiménez E, Fernández L, Maldonado A, Martin R, Olivares M, Xaus J, et al. Oral administration of *Lactobacillus* strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Appl Environ Microbiol*. 2008; 74: 4650-5.
- Jiménez E, Manzano S, Schlembach D, Arciszewski K, Martin R, Ben Amor K, et al; Premium Study Group. *Ligilactobacillus salivarius* PS2 supplementation during pregnancy and lactation prevents mastitis: a randomised controlled trial. *Microorganisms*. 2021; 9: 1933.
- Li P, Wei K, He X, Zhang L, Liu Z, Wei J, et al. Vaginal probiotic *Lactobacillus crispatus* seems to inhibit sperm activity and subsequently reduces pregnancies in rat. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 705690.
- Lu Q, Sun D, Shivhare SB, Hou H, Bulmer JN, Innes BA, Hapangama DK, Lash GE. Transforming growth factor (TGF) β and endometrial vascular maturation. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 640065.
- Maldonado-Lobón JA, Díaz-López MA, Carputo R, Duarte P, Díaz-Ropero MP, Valero AD, et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduces *Staphylococcus* load in the breastmilk of lactating mothers suffering breast pain: a randomized controlled trial. *Breastfeed Med*. 2015; 10: 425-32.
- Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bañçeci M, Barrionuevo MJ, et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*. 2022; 10: 1.
- Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2021; 38: 2519-41.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (Suppl 1): 4680-7.
- Riganelli L, Iebba V, Piccioni M, Illuminati I, Bonfiglio G, Neroni B, et al. Structural variations of vaginal and endometrial microbiota: hints on female infertility. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 350.
- Rodríguez JM, Fernández L. Infectious mastitis during lactation: a mammary dysbiosis model. Capítulo 15 en *Prebiotics and probiotics in human milk* (2017): 401-28.
- World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) Geneva: WHO 2018.

El papel de Lacidofil® más allá de la salud gastrointestinal

Sara E. Caballero Calero¹, Annie Tremblay¹, Marie-Laure Oula¹, Stéphane Bronner¹, Sylvie Binda¹, Anya Kiattiweerasak², Ratha-korn Vilaichone²

¹Rosell Institute for Microbiome and Probiotics, Lallemand Health Solutions Inc. ²Center of Excellence in Digestive Diseases and Gastroenterology Unit, Department of Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand.

Correspondencia: S.E. Caballero Calero (scaballero@lallemand.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):79-86

Resumen

La fórmula probiótica Lacidofil® (*L. rhamnosus* Rosell®-11 y *L. helveticus* Rosell®-52) cuenta en la actualidad con el respaldo de más de 25 estudios clínicos en diversas áreas, habiendo demostrado su rol fundamental en salud gastrointestinal y, más recientemente, en otras indicaciones como salud de la piel o mental. En un estudio clínico finalizado recientemente (NCT04473079) se ha confirmado la capacidad de Lacidofil® para incrementar significativamente la tasa de erradicación de *H. pylori* en adultos bajo tratamiento estándar con terapia triple (claritromicina, amoxicilina, lansoprazol) (STT, por sus siglas en inglés). Los resultados así mismo mostraron que la suplementación con Lacidofil® reduce también significativamente los efectos secundarios del tratamiento, particularmente hinchazón (OR 0,27 [95%CI 0,10-0,75], $p = 0,012$), diarrea por antibióticos (OR 0,23 [95%CI 0,28-0,65], $p = 0,006$), náuseas (OR 0,05 [95%CI 0,01-0,36], $p = 0,003$) y boca con sabor amargo (OR 0,14 [95%CI 0,03-0,69], $p = 0,015$). Cabe destacar que este estudio incluyó un cuestionario para evaluar la calidad de vida de los participantes (SF-36), una herramienta no utilizada habitualmente en estudios de erradicación de *H. pylori*. Se observó una mejora significativa en la percepción de la salud general asociada al bienestar en el grupo Lacidofil® en comparación con el grupo placebo ($63,3 \pm 10,2$ vs. $57,3 \pm 13,4$, $p = 0,020$). Este resultado está en línea con dos estudios clínicos con Lacidofil® que sugieren un efecto beneficioso sobre la salud mental y bienestar, y que están respaldados por más de 12 estudios preclínicos que muestran un efecto positivo de esta formulación para contrarrestar

conductas inducidas por estrés, así como en alteraciones fisiológicas. En este sentido, además de presentar los estudios clave de Lacidofil® para salud intestinal y erradicación de *H. pylori*, esta revisión describe la evidencia preclínica y clínica que avalan su papel más allá del sistema digestivo y ponen de manifiesto la necesidad de caracterizar con mayor detalle los efectos de Lacidofil® en el eje intestino-cerebro.

Introducción

Las bacterias lácticas *L. helveticus* R0052 y *L. rhamnosus* R0011 que se encuentran en la fórmula probiótica Lacidofil® han sido evaluadas exhaustivamente tanto para su caracterización (análisis genómico y filogenético) como para establecer su perfil de seguridad *in vivo* e *in vitro* (ausencia de resistencia a antibióticos y de efectos adversos en estudios de toxicología). *L. rhamnosus* R0011, una cepa procedente de un cultivo de iniciador láctico, se aisló en 1976 y fue depositada en la Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos del Instituto Pasteur (CNCM, París, Francia) con código I-1720. Por otra parte, *L. helveticus* R0052 se aisló en 1990 y procede de un cultivo lácteo para producir “leche dulce acidófila”, depositándose también en el CNCM del Instituto Pasteur con el código I-1722. En ambos casos se validó su capacidad para sobrevivir a las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal (ácido y bilis) *in vitro* y en humanos^(1,2), además de sus propiedades probióticas, así como sus posibles mecanismos de acción *in vitro* y en otros estudios preclínicos. En conjunto, la evidencia disponible basada en estudios preclínicos demuestra que R0052 y R0011 actúan

interviniendo en el mantenimiento de la permeabilidad intestinal, protegiendo la integridad de la capa mucosa y contrarrestando la respuesta proinflamatoria observada en varios modelos. Algunos estudios han demostrado que ambas cepas, pero en particular R0011, también son secretoras de moléculas bioactivas con efecto inhibitorio directo sobre algunos patógenos como *H. pylori* y *S. typhimurium*, o presentan funciones inmunomoduladoras *in vitro*⁽³⁻⁶⁾.

La principal área de aplicación de Lacidofil®, disponible comercialmente desde 1995, es la salud gastrointestinal tanto en adultos como en niños. Estas indicaciones están respaldadas por varios estudios clínicos, incluyendo la erradicación de *H. pylori* y/o la reducción de efectos secundarios indeseables de la terapia estándar para su erradicación (seis estudios)⁽¹³⁻¹⁸⁾, diarrea en el contexto de infecciones (seis estudios)⁽¹⁹⁻²⁴⁾, y síntomas generales de malestar gastrointestinal (cinco estudios)⁽²⁵⁻²⁹⁾. Estos estudios aparecen resumidos en las tablas a continuación, con énfasis en la erradicación de *H. pylori*, confirmada en un estudio recientemente concluido⁽¹²⁾. Sin embargo, Lacidofil® actúa también más allá del tracto gastrointestinal, ejerciendo efectos beneficiosos en salud vaginal, piel (dermatitis atópica), función hepática, y estado de ánimo y salud mental. Los estudios clínicos y preclínicos que respaldan la actividad de Lacidofil® se describen a continuación.

Lacidofil® en salud gastrointestinal

Erradicación de *H. pylori*

Varios estudios y metaanálisis apoyan el uso de cepas probióticas, principalmente de los géneros *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*, como adyuvantes en los tratamientos para eliminar *H. pylori*, tanto para aumentar la tasa de erradicación como para reducir los efectos adversos gastrointestinales⁽³⁰⁻³²⁾. En conjunto, los metaanálisis publicados han demostrado que las formulaciones multicepa fueron más efectivas que las que contenían un solo probiótico⁽³⁰⁾. Sin embargo, dado que estos análisis incluyen una variedad de cepas procedentes de diversas especies y con eficacias variables, no se ha podido llegar a una conclusión universal⁽³³⁾. En consecuencia, las pautas actuales sobre el uso de probióticos en la terapia de erradicación no son unánimes, resultando en recomendaciones débiles^(34,35). En este sentido, los expertos mundiales en el informe del consenso de Maastricht VI/Florenia, publicado en 2022, concluyeron que “ciertos probióticos han demostrado ser eficaces en la reducción de los efectos secundarios gastrointestinales causados por las terapias de eliminación de *H. pylori*” (Consenso 89%; Evidencia de Alta Calidad; Recomendación débil) y “Ciertos probióticos pueden tener un efecto beneficioso en la terapia de erradicación de *H. pylori* reduciendo los efectos secundarios relacionados con antibióticos” (Consenso 80%; Evidencia de Calidad Moderada; Recomendación débil)⁽³³⁾. Se llegó a conclusiones similares en el informe del consenso de Maastricht V/Florenia de

2017⁽³⁶⁾. En general los expertos a nivel mundial indicaron que se deberían seleccionar probióticos específicos como adyuvantes en base a su eficacia y evidencia científica, aunque se reconoció la necesidad de estudios adicionales en mecánica para determinar si los probióticos podrían mejorar la erradicación ejerciendo efectos directos en *H. pylori*^(33,36).

Los seis estudios llevados a cabo con Lacidofil® que comparan el tratamiento estándar para *H. pylori* (STT, entre 7 y 14 días), con y sin Lacidofil® (entre 4 y 12 mil millones de UFC por día, entre 10 y 28 días) están descritos en la tabla 1. Suman un total de 567 adultos (cinco estudios) y 45 niños (un estudio). Tomándolos en conjunto, Lacidofil® incrementó significativamente el riesgo relativo (RR) de erradicación (RR: 1,17; 95% IC: 1,10-1,25; P < 0,0001), resultado también observado si se consideran solo los cinco estudios en poblaciones adultas (RR: 1,16; 95% IC: 1,09-1,24; P < 0,0001).

El efecto beneficioso de Lacidofil® en la erradicación de *H. pylori* también se ha investigado en estudios preclínicos. Brevemente, Lacidofil® atenuó significativamente las alteraciones fisiopatológicas de la mucosa gástrica después de la infección por *H. pylori* en jerbos mongoles, así como redujo la infiltración e inflamación de neutrófilos en la mucosa gástrica⁽³⁷⁾, aunque no tan eficientemente como la terapia de erradicación estándar por sí sola. Este resultado concuerda con un ensayo clínico que mostró que una formulación multicepa probiótica por sí sola podría reducir la carga bacteriana de *H. pylori* (basado en una reducción en los valores del test de aliento con carbono 13, ¹³C-UBT) pero no pudo erradicar completamente *H. pylori* sin un tratamiento de erradicación concomitante⁽³⁸⁾. Cuando los ratones con infección crónica por *H. pylori* (cuatro meses) fueron tratados con STT + Lacidofil® o placebo, Lacidofil® aceleró la recuperación de la permeabilidad paracelular, retrasó el vaciado gástrico y mejoró los recuentos de células CD3+. Además, Lacidofil® normalizó los patrones de alimentación alterados. Estos patrones alterados persistieron después de la erradicación en el grupo de placebo: los animales tratados con placebo continuaron alimentándose con frecuencia durante el día en lugar de casi exclusivamente durante la noche, como se observó los ratones de control no infectados⁽³⁹⁾. Sin embargo, además de proteger la mucosa y reducir la inflamación, los datos preclínicos sugieren que Lacidofil® puede ejercer un efecto directo sobre la colonización por *H. pylori*. De hecho, el pretratamiento con Lacidofil® antes de la inoculación con *H. pylori* redujo el número de ratones colonizados en un 50% (P = 0,02) así como la inflamación gástrica⁽⁴⁰⁾, lo que sugiere una acción del probiótico sobre la capacidad de infección de *H. pylori*. *In vitro*, se demostró que los secretomas de ambas cepas que componen Lacidofil® inhiben el crecimiento del patógeno en ensayos de superposición e inhiben también su motilidad mediada por flagelos, esencial para la colonización de la mucosa gástrica⁽⁶⁾. Por otro lado, los sobrenadantes de las cepas de Lacidofil®, y

Tabla 1. Estudios de erradicación de *H. pylori* con Lacidofil® como adyuvante para STT.

Autor, año	Población	Brazos, n	<i>H. pylori</i> erradicación		Otros resultados
			Control	Lacidofil®	
Abaturov, 2014 ⁽⁷⁾	Niños (10-16 años; media 13,5 años)	STT (7 días), n = 20 STT (7 días) + Lacidofil® (21 días; 6 MM/d), n = 25	14/20 (70%)	24/25 (96%)*	Regresión más rápida de la intensidad del dolor abdominal, síntomas de dispepsia y síndromes asténico-vegetativos
Bielanski, 2002 ⁽⁹⁾	Adultos (19-84 años; media 44 años)	STT (10 días), n = 99 STT (10 días) + Lacidofil® (10 días; 4 MM/d), n = 51	71/99 (72 %)	47/51 (92 %)*	Reducción en la incidencia y severidad de los efectos adversos del tratamiento (alteración del gusto y diarrea) frente a control (16% vs 37%)
Ziemniak, 2006 ⁽¹¹⁾	Adultos (18 -81 años; media 44,6 años)	STT (10 días), n = 192 STT (10 días) + Lacidofil® (10 días; 8 MM/d), n = 53	165/192 (85,9%)	51/53 (94,3%)*	No especificado
Babak, 2007 ⁽⁸⁾	Adultos (18-70 años; media 43 años)	STT (7 días), n = 15 STT (7 días) + Lacidofil® (20 días; 12 MM/d), n = 20	13/15 (86,7%)	18/20 (90%)	Mayor resolución del síndrome dispéptico (6 ± 0,59 días vs 10 ± 1,11 días p < 0,01) y dolor abdominal. Impacto positivo en microbiota: ↑ Bifidobacteria and Lactobacilli, ↓ microorganismos oportunistas, ↑ nº de participantes con el patrón microbiano intestinal restaurado
Vdovychenko, 2008 ⁽¹⁰⁾	Adultos (media 44 ± 2,5 años)	STT (7 días), n = 24 STT (7 días) + Lacidofil® (10 días; 4 MM/d), n = 25	18/24 (75%)	24/25 (96%)	Mejora en la curación de lesiones erosivas o ulcerativas frente al grupo control (88% vs 70,8%)
Kiattiweerasak, 2022 (en revisión) ⁽¹²⁾	Adultos (18-65 años; media 55 años)	STT (14 días) + placebo, n = 44 STT (14 días) + Lacidofil® (28 días; 4 MM/d), n = 44	33/44 (75%)	40/44 (90,9%)*	Reducción significativa en los efectos adversos del tratamiento frente a control: hinchazón (OR 0,27 (95% CI 0,10-0,75), p = 0.012), Diarrea (OR 0,23 (95% CI 0,28-0,65), p = 0.006), Náusea (OR 0,05 (95% CI 0,01-0,36), p = 0,003), Sabor amargo en boca (OR 0,14 (95% CI 0,03-0,69), p = 0,015). ↓ puntuación GSRS (p < 0,001) y ↑ de la puntuación del cuestionario de calidad de vida ligado a salud general SF-36 (p = 0,02) vs control

STT: terapia estándar triple de erradicación; MM: mil millones de UFC; ld: por día; *p < 0,05; GSRS: escala de valoración de síntomas gastrointestinales.

en particular de *L. rhamnosus* R0011, contrarrestaron citoquinas específicas en la respuesta inflamatoria inducida por *H. pylori* en las células gástricas⁽⁶⁾. Estos secretomas también redujeron la actividad de la ureasa de *H. pylori*, lo que puede contribuir a reducir su crecimiento y viabilidad⁽⁶⁾. En general, Lacidofil® parece actuar en diferentes áreas tanto durante el tratamiento de erradicación como inmediatamente después,

contribuyendo a la erradicación de *H. pylori* y mitigando los efectos secundarios de los antibióticos.

Diarrea asociada a antibióticos (DAA)

La eficacia de Lacidofil® para la prevención y el tratamiento de la DAA se ha evaluado tanto en niños como en adultos recibiendo tratamiento con antibióticos para una

variedad de infecciones que incluyen gastrointestinales, urinarias y respiratorias. Estos estudios clínicos se resumen en la tabla 2. Tomados en conjunto, demuestran que Lacidofil® puede reducir la incidencia de DAA, acelerar la normalización de la consistencia y frecuencia de heces y, por lo tanto, acortar la duración de los síntomas de diarrea. Los mecanismos identificados en los estudios de *H. pylori*, en particular un papel beneficioso en la integridad de la mucosa intestinal y los efectos antiinflamatorios, probablemente estén también involucrados en la protección contra la DAA. Por otro lado, algunos estudios han indicado mejoras en la composición de la microbiota: Lacidofil® podría mejorar la resiliencia de la microbiota frente a las alteraciones promovidas por los antibióticos, posiblemente mediante la secreción de moléculas bioactivas específicas que impiden el crecimiento de patógenos o proporcionan soporte al microbioma. Es necesario llevar a cabo estudios que utilicen tecnologías ómicas para identificar moléculas específicas que contribuyan a estos procesos.

Diarrea infecciosa e infecciones por *Clostridium difficile*

Además de su capacidad para reducir la incidencia y duración de la DAA, cuatro estudios han demostrado la eficacia de Lacidofil® para reducir la duración en un día de diarrea infecciosa en niños y adultos (Tabla 2). Así mismo, los resultados de dos estudios muestran que Lacidofil® podría reducir DAA y la cantidad de toxinas en heces en poblaciones con infección por *C. difficile* bajo tratamiento con antibióticos.

Síntomas generales de malestar gastrointestinal

El efecto de Lacidofil® también se ha investigado en varias indicaciones gastrointestinales en cinco estudios clínicos (Tabla 2). La intolerancia a la lactosa es un trastorno común caracterizado por la incapacidad de digerir la lactosa. Sus síntomas incluyen heces blandas, distensión abdominal y dolor, flatulencia y náuseas. Dos estudios han demostrado que Lacidofil® reduce los síntomas de la intolerancia a la

Tabla 2. Resumen de estudios con Lacidofil® en diarrea (todas las etiologías) y salud gastrointestinal general.

Autor, año	Población	Lacidofil®	Conclusiones clave
AAD			
Patsera, 2010 ⁽¹⁷⁾	59 niños (3-18 años) tomando antibióticos	6 MM/d o 12 MM/d, 4 semanas	Mejora en el apetito, normalización de heces, disminución de síntomas de malestar gastrointestinal. Efectos dependientes de dosis: reducción significativa de toxinas de <i>C. difficile</i> A+B en el grupo de 12 MM (de 1,53 ± 0,3 ng/ml a 0,93 ± 0,1 ng/ml, p < 0,01).
Aryayev, 2009 ⁽¹³⁾	36 niños (1,5-18 años), tomando antibióticos	1 MM/d a 12 MM/d, Durante tratamiento	Reducción significativa en el número de episodios de DAA (5,5% vs. 28,9% p < 0,05). Reducción del riesgo relativo de DAA en un 80%
Marushko, 2007 ⁽¹⁶⁾	34 niños (10 meses-3 años, tomando antibióticos)	1 MM/d a 4 MM/d, 2 a 4 semanas	Reducción en la duración de la diarrea (2,6 ± 1,10 días vs. 5,9 ± 1,16 días, p < 0,05) y en su incidencia (12,6% vs. 44,8%, p < 0,05). Reducción en la hinchazón abdominal (2,5 ± 1,08 vs. 5,8 ± 1,16, p < 0,05). Impacto positivo en la microbiota
Gnaytenko, 2009 ⁽¹⁵⁾	25 niños (6-16 años), tomando STT	4 MM/d, 7 días	Reducción significativa en la incidencia de DAA (8,0 ± 5,5% vs. 35,0 ± 10,9%, p < 0,05). <i>Nota: Erradicación de H. pylori no incluida como variable de medida</i>
Song, 2010 ⁽¹⁸⁾	214 adultos tomando antibióticos	4 MM/d, < 48 h desde comienzo de antibiótico, durante 2 semanas	Mantenimiento los hábitos intestinales en mayor medida que en el grupo placebo. Tendencia a menor frecuencia en defecaciones (p = 0,08)
Evans, 2016 ⁽¹⁴⁾	146 sanos Adultos (18-50 años)	8 MM/d, durante tratamiento con antibiótico (1 semana) y 1 semana después	Resolución más rápida de defecaciones similares a diarrea en un día en comparación a placebo (2,70 ± 0,36 días vs. 3,71 ± 0,36 días; p = 0,037)
.../...			

Tabla 2 (Cont.). Resumen de estudios con Lacidofil® en diarrea (todas las etiologías) y salud gastrointestinal general.

Autor, año	Población	Lacidofil®	Conclusiones clave
Diarrea infecciosa			
Tlaskal, 2005 ⁽²³⁾	113 niños (1-6 años)	2 MM/d, 10 días	Reducción significativa en la duración de diarrea (5,45 ± 2,33 días vs. 4 ± 2,02 días, p < 0,01)
Skorodumova, 2007 ⁽²²⁾	248 bebés (6-12 meses)	6 MM/d, 2 semanas	Impacto positivo en la microbiota (reducción de carga de <i>E. coli</i> , recuperación más rápida de la flora intestinal normalizada). Normalización de las heces. Cambios positivos en el estatus inmunológico (fagocitosis, niveles de IgA & IgG).
Tlaskal, 1995 ⁽²⁴⁾	75 niños (0-10 años)	2 MM a 6 MM, 2 semanas a 2 meses Dependiendo del paciente	Reducción de la duración de diarrea (3,1 ± 0,9 días vs. 6,8 ± 4,5, p < 0,01). Reducción en la duración de DAA (2,4 ± 0,54 días vs. 9,1 ± 4,9, p < 0,01). Tiempo de recuperación total más corto para pacientes con enfermedad en el tracto gastrointestinal (4,8 ± 2,1 días vs. 8,7 ± 4,2 días, p < 0,01). Menor incidencia de infecciones oportunistas
Simadibrata, 2013 ⁽²¹⁾	76 participantes (13-60 años)	12 MM/d, 7 días	Recuperación más rápida desde diarrea (1,02 ± 0,48 días, p = 0,018). Mejora significativa de la consistencia de las heces y en general mejora en otras variables clínicas (frecuencia de defecaciones, dolor abdominal, náusea, vómitos, hinchazón, dolor de cabeza, fiebre y tenesmo)
Infección por <i>C. difficile</i>			
Maydannik, 2010 ⁽²⁰⁾	244 niños (0-17 años)	2 MM a 12 MM, 14-21 días	Reducción en la carga de toxinas de <i>C. difficile</i> (de 16,2% a 2,5%, p < 0,05), mientras que el grupo control experimentó un incremento. Reducción en el riesgo de síntomas de DAA al final del tratamiento, incluyendo diarrea (2,9 ± 0,5 días vs. 5,9 ± 0,6 días, p < 0,05). Mejora en la salud general de los niños (p < 0,05)
Ivanko, 2005 ⁽¹⁹⁾	57 niños (1-16 años)	2 MM a 12 MM, 2 semanas - 2 meses	Reducción en la frecuencia de aparición de toxinas de <i>C. difficile</i> en heces (7,4% vs. 43,3%, p < 0,001). Reducción de la frecuencia de DAA (7,4% vs. 36,7%, p < 0,01)
Intolerancia a la lactosa			
Rampengan, 2010 ⁽²⁸⁾	79 niños (10-12 años)	2 MM/d, 2 semanas	Reducción en la malabsorción de lactosa (p < 0,001). Reducción en el dolor abdominal
Kocian, 1994 ⁽²⁶⁾	21 adultos (43.13 ± 12.10 años)	2 MM/d, 14 días	Mejora en la tolerancia a la lactosa tras incrementar su toma (productos lácteos) (p < 0,001). Mejora en la consistencia de heces tras ingesta de productos lácteos un 33% por encima del límite de tolerancia (p < 0,001). Reducción en frecuencia de defecaciones (p < 0,01) y en dolor abdominal
Dolor abdominal y SII			
Benes, 2006 ⁽²⁵⁾	50 participantes (>30 años)	6 MM/d, 4 meses	Mejora en frecuencia y consistencia de heces en 42 participantes (84%). Mejora en presión abdominal e hinchazón en 41 participantes (82%). Reducción de flatulencia y gas
Zvyagintzeva, 2008 ⁽²⁹⁾	20 participantes (25-65 años)	2 MM a 6 MM	Atenuación del dolor tras 7-8 días en 19 participantes (95%). Impacto positivo en microbiota (↑ <i>lactobacilli</i> y <i>bifidobacteria</i> ; ↓ <i>cándida</i>)
Lee, 2014 ⁽²⁷⁾	60 supervivientes de cáncer colorrectal (> 20 años)	4 MM/d, 12 semanas	Reducción en la proporción de participantes sufriendo SII (-22% vs. -3% in placebo, p = 0,03). Reducción de la proporción de participantes con síntomas intestinales (p < 0,05). Mejora en la puntuación del cuestionario de depresión PHQ-9 (p = 0,01)

lactosa, en particular aumentando la tolerancia a la ingesta de alimentos que contienen lactosa en un 33% ($p < 0,001$), y reduciendo la frecuencia de las deposiciones y el dolor abdominal^(26,28).

En dos estudios piloto llevados a cabo con adultos con síndrome del intestino irritable (SII), se observó que el consumo de Lacidofil® mejoró los síntomas clínicos^(25,29). En particular, la consistencia y frecuencia de las defecaciones mejoró en un 84% de participantes. Asimismo, la flatulencia y la producción de gases se redujo en un 82% de pacientes, así como los borborigmos y la sensación de líquido estomacal, que mejoraron para un 60% de participantes⁽²⁵⁾. Además de la reducción en el dolor abdominal, Lacidofil® contribuyó a restaurar la eubiosis en un 85% de participantes y mejoró significativamente la composición de la microbiota en el 15% restante en aquellos participantes con disbiosis relacionada con SII⁽²⁹⁾.

Por último, un estudio evaluó el efecto de Lacidofil® en sintomatología gastrointestinal y calidad de vida en una población superviviente de cáncer colorrectal habiendo finalizado su tratamiento entre 6 meses y 2 años antes del inicio del estudio⁽²⁷⁾. Lacidofil® redujo la proporción de participantes con SII (de 67,9% a 45,7% en el grupo probiótico *vs.* de 65,6% a 62,5% en el grupo placebo, $p = 0,03$), disminuyó la incidencia de síntomas intestinales y mejoró significativamente la salud mental (cuestionario PHQ-9) y las puntuaciones de bienestar (cuestionarios FACT). Este estudio, junto con la evaluación de bienestar incluida en el estudio más reciente en erradicación de *H. pylori*⁽¹²⁾, contribuye a respaldar los resultados obtenidos en varios estudios preclínicos que apuntan a un posible papel de Lacidofil® en el eje intestino cerebro.

Más allá de los beneficios gastrointestinales: el efecto psicobiótico de Lacidofil®

Existe en la actualidad consenso en cuanto al papel clave del intestino como punto central que ejerce efecto en la función de varios órganos distales. Los probióticos orales así mismo pueden ejercer efectos beneficiosos en una serie de ejes intestino-órgano. Por un lado, los resultados de dos estudios demuestran que Lacidofil® mejora aspectos en la piel en personas que sufren de dermatitis atópica. Este efecto se ha relacionado con el papel de esta formulación en las respuestas inmunitarias sistémicas. En otro estudio Lacidofil® mejoró los resultados de la función hepática en pacientes con enfermedad hepática alcohólica (EHA), efecto que se relacionó con una restauración del microbioma intestinal⁽⁴¹⁾. Este último estudio está, además, respaldado por datos preclínicos: dos estudios en modelos de ratones EHA mostraron mejoras en los niveles de citoquinas y enzimas hepáticas^(42,43).

Además de sus efectos sobre el eje intestino-piel e intestino-hígado, desde principios de 2000 más de 12 estudios preclínicos han explorado el efecto de Lacidofil® sobre la

salud mental y conductas relacionadas con el estrés: más de la mitad confirman la mitigación del impacto del estrés en la vida temprana en modelos de roedores de separación materna (revisado en⁽⁴⁴⁾). Brevemente, Lacidofil® normalizó las respuestas fisiológicas y conductuales al estrés en la descendencia y evitó la transmisión de alteraciones inducidas por estrés a la siguiente generación. Se han observado otros beneficios en las respuestas conductuales y de estrés en modelos de roedores con inmunodeficiencia, estrés crónico o infecciones, y enfermedades tracto gastrointestinal, incluidas las infecciones por *H. pylori* o *C. rodentium*, y la colitis inducida por sal sódica de sulfato de dextrano^(39,45-47). Un hallazgo común de muchos de estos estudios es la capacidad de Lacidofil® para normalizar la actividad del eje HHS, mostrando cambios beneficiosos en el cerebro (activación neuronal y microglía)^(47,48).

En humanos, así como en modelos animales, el potencial impacto de Lacidofil® en el eje intestino-cerebro también está comenzando a emerger. Hasta el momento, tres estudios respaldan un efecto de Lacidofil® en el eje intestino-cerebro a través de mejoras en los resultados de bienestar y salud mental. Como se describió anteriormente, Lacidofil® mejoró el bienestar general relacionado con la salud (SF-36) durante el tratamiento de erradicación de *H. pylori*⁽¹²⁾. También se ha demostrado que esta formulación mejora las puntuaciones de salud mental (PHQ-9) y el bienestar funcional en los sobrevivientes de cáncer de colon⁽²⁷⁾. En un estudio piloto reciente, Lacidofil® también redujo significativamente las puntuaciones de depresión (cuestionario BDI-II) en estudiantes de medicina bajo estrés con síntomas depresivos subclínicos⁽⁴⁹⁾.

Perspectivas de futuro

Los efectos beneficiosos de Lacidofil® en la salud intestinal están bien documentados y respaldados por más de 25 ensayos clínicos en varias indicaciones, como se describe anteriormente. De particular interés son los datos clínicos y preclínicos recientes que han fortalecido las conclusiones sobre su papel beneficioso como adyuvante de la terapia triple estándar para la erradicación de *H. pylori*⁽¹²⁾. Estos resultados además proporcionan información mecánica concreta sobre la capacidad de las cepas de Lacidofil® para inhibir directamente el crecimiento, motilidad y viabilidad de *H. pylori* a través de la secreción de moléculas bioactivas⁽⁶⁾. En futuras investigaciones, el principal interés reside en la caracterización metabólica de las moléculas bioactivas producidas por Lacidofil®. Este abordaje probablemente también proporcione información sobre cómo este probiótico podría regular la función de órganos distantes y el eje intestino-cerebro. La evidencia disponible actualmente que se ha presentado en este trabajo proporciona una base para futuros ensayos clínicos que evalúen la eficacia de Lacidofil® en poblaciones con estrés crónico o trastornos relacionados con el estado de ánimo.

Bibliografía

1. Firmesse O, Mogenet A, Bresson JL, Corthier G, Furet JP. Lactobacillus rhamnosus R11 consumed in a food supplement survived human digestive transit without modifying microbiota equilibrium as assessed by real-time polymerase chain reaction. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2008; 14: 90-9.
2. Tompkins TA, Mainville I, Arcand Y. The impact of meals on a probiotic during transit through a model of the human upper gastrointestinal tract. *Benef microbes*. 2011; 2(4): 295-303.
3. Jeffrey MP, MacPherson CW, Mathieu O, Tompkins TA, Green-Johnson JM. Secretome-mediated interactions with intestinal epithelial cells: a role for secretome components from lactobacillus rhamnosus r0011 in the attenuation of salmonella enterica serovar typhimurium secretome and tnf-alpha-induced proinflammatory responses. *J Immunol*. 2020; 204: 2523-34.
4. Jeffrey MP, MacPherson C.W, Tompkins TA, Green-Johnson JM. Lactocaseibacillus rhamnosus R0011 secretome attenuates Salmonella enterica serovar Typhimurium secretome-induced intestinal epithelial cell monolayer damage and pro-inflammatory mediator production in intestinal epithelial cell and antigen-presenting cell co-cultures. *Front Microbiol*. 2022; 13: 980989.
5. Jeffrey MP, Strap JL, Jones Taggart H, Green-Johnson JM. Suppression of intestinal epithelial cell chemokine production by lactobacillus rhamnosus r0011 and lactobacillus helveticus r0389 is mediated by secreted bioactive molecules. *Front Immunol*. 2018; 9: 2639.
6. Whiteside SA, Mohiuddin MM, Shlimon S, Chahal J, MacPherson CW, Jass J, et al. In vitro framework to assess the anti-helicobacter pylori potential of lactic acid bacteria secretions as alternatives to antibiotics. *Int J Mol Sci*. 2021; 22.
7. Abaturov AE, Gerasymenko ON. Eradication efficacy helicobacter pylori the combined use of antibacterial and probiotic therapy in children with chronic gastroduodenitis. *Sovremennaya Pediatriya*. 2014; 2(48): 90-4.
8. Babak O. The use of Lacidofil in treatment of duodenal peptic ulcers associated with H. pylori. *News Pharmacy Med*. 2007; 5: 24-5.
9. Bielanski W, Ziemniak W, Plonka M, Dobrzanska MJ, Kaminska A, Konturek SJ. Improvement of anti-Helicobacter pylori therapy by the use of commercially available probiotics. *Gut*. 2002; 51: A98.
10. Vdovychenko V, Demidov A, Bidyuk O. Effectiveness of quadra therapy with probiotics in patients with duodenal peptic ulcers. *Modern Gastroenterol*. 2008; 5, 90-2.
11. Ziemniak W. Efficacy of Helicobacter pylori eradication taking into account its resistance to antibiotics. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57 Suppl 3: 123-141.
12. Kiattiwerasak A, Aumpan N, Pornthisarn B, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S, Bhanthumkomol P. Efficacy and safety of Lactocaseibacillus rhamnosus R0011 and Lactobacillus helveticus R0052 as adjuvant for Helicobacter pylori eradication: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. Under revision. *United European Gastroenterology J*. 2023.
13. Aryayev M, Kononenko N. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea in patients with cystic fibrosis. *Odessa Med J*. 2009; 4: 78.
14. Evans M, Salewski RP, Christman MC, Girard SA, Tompkins TA. Effectiveness of Lactobacillus helveticus and Lactobacillus rhamnosus for the management of antibiotic-associated diarrhoea in healthy Adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2016; 116(1): 94-103.
15. Nnaytenko O, Lychkovska O, Kulachkovska Y, Semen V. Antibiotic-associated diarrhoea as a complication of anti-helicobacter therapy in children *Practical Med*. 2009; 5: 76-83.
16. Marushko Y, Shef G. Current status of antibiotics-associated bowel disorders issue in children. *Perinatol Pediatr*. 2007; 4: 65-8.
17. Patsera M, Ivanko O, Shalmin A, Chernyshov L. Using probiotic strains Lactobacillus acidophilus R0052 and Lactobacillus rhamnosus R0011 during pulmonary tuberculosis in children, complicated by antibiotic-associated Clostridium difficile intestinal infection. *Zaporozhye Med J*. 2010: 30-3.
18. Song HJ, Kim JY, Jung SA, Kim SE, Park HS, Jeong Y, et al. Effect of probiotic Lactobacillus (Lacidofil(R) cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *J Korean Medical Sci*. 2010; 25: 1784-91.
19. Ivanko MD, Radutnaya EA. Lactobacillus acidophilus reduces frequency of diarrhea caused by toxins clostridium difficile a & b in children treated by antibiotics. *Zaporozhye Medical Periodical*. 2005. p. 2-23.
20. Maydannik V, Khaytovich N, Boyarskaya L, Gnateyko O, Kaladze N, Senatorova A, Yulish E. Efficiency and safety of Lacidofil in children with antibiotic-associated diarrhoea caused by Clostridium difficile. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2010: 53-7.
21. Simadibrata M, Ndraha S, Tedjasaputra R, Syam AF, Aan Santi AF, Rani A. Revealing the effect of probiotic combination: Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus acidophilus (Lacidofil®) on acute diarrhea in adult patients. *J Clin Med Res*. 2013; 5: 23-8.
22. Skorodumova N, Goncharova L, Golosnoy E, Kovalenko T. The feasibility of using probiotic Lacidofil in infants with diarrhoea of infectious origin. *Clin Pediatr*. 2007; 2: 159-60.
23. Tlaskal P, Schramlova J, Kokesova A, Adamus J, Bubakova D, Kocnarova N, et al. Probiotics in the treatment of diarrheal disease of children. *NAFAS*. 2005; 3(6): 25-8.
24. Tlaskal P, Michkova E, Klyarova H, Jerabkova L, Nevorál J, Balackova J, et al. Lactobacillus acidophilus* in the treatment of children with gastrointestinal tract illnesses. *Cesko-Slovenská Pediatrie*. 1995: 615-9.
25. Benes Z, Krtek V, Tompkins TA. A probiotic combination for IBS: A pilot clinical study. *NUTRAfoods*. 2006; 5: 20-7.
26. Kocian, J. Possibilities in the treatment of lactose intolerance: lactobacilli. *Prakticky Lekar (Practical Medicine)*. 1994; 74: 212-4.
27. Lee JY, Chu SH, Jeon JY, Lee MK, Park JH, Lee DC, et al. Effects of 12 weeks of probiotic supplementation on quality of life in colorectal cancer survivors: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Liver Dis*. 2014; 46(12): 1126-32.
28. Rampengan N, Manoppo J, Warouw S. Comparison of efficacies between live and killed probiotics in children with lactose malabsorption. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010.; 474-81.
29. Zvyagintzeva T, Plutenko I. Correction of dysbiotic disorders in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol*. 2008: 72-5.
30. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for Helicobacter pylori eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J*. 2016; 4: 546-61.
31. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98: e15180.
32. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(14): 4345-57.
33. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/ Florence consensus report. *Gut*. 2022. [En prensa]. doi:10.1136/gut-jnl-2022-327745.
34. Keikha M, Karbalaee M. Probiotics as the live microscopic fighters against Helicobacter pylori gastric infections. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21(1): 388.
35. Szajewska, H. Pooling data on different probiotics is not appropriate to assess the efficacy of probiotics. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(7): 975.
36. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66(1): 6-30.
37. Brzozowski T, Konturek PC, Mierzwa M, Drodzowicz D, Bielanski W, Kwiecien S, et al. Effect of probiotics and triple eradication therapy on the cyclooxygenase (COX)-2 expression, apoptosis, and functional gastric mucosal impairment in Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils. *Helicobacter*. 2006; 11(1): 10-20.

38. Chen MJ, Chen CC, Huang YC, Tseng CC, Hsu JT, Lin Y.F, et al. The efficacy of *Lactobacillus acidophilus* and *rhamnosus* in the reduction of bacterial load of *Helicobacter pylori* and modification of gut microbiota—a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Helicobacter*. 2021; 26(6): e12857.
39. Verdu EF, Bercik P, Huang XX, Lu J, Al-Mutawaly N, Sakai H, et al. The role of luminal factors in the recovery of gastric function and behavioral changes after chronic *Helicobacter pylori* infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008; 295(4): G664-70.
40. Johnson-Henry KC, Mitchell DJ, Avitzur Y, Galindo-Mata E, Jones N.L, Sherman PM. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in *H. pylori*-infected mice. *Dig Dis Sci*. 2004; 49: 1095-102.
41. Gupta H, Kim S.H, Kim S.K, Han S.H, Kwon H.C, Suk KT. Beneficial shifts in gut microbiota by *Lacticaseibacillus rhamnosus* R0011 and *Lactobacillus helveticus* R0052 in alcoholic hepatitis. *Microorganisms*. 2022; 10(7): 1474.
42. Bang C.S, Hong S.H, Suk KT, Kim JB, Han SH, Sung H, et al. Effects of Korean Red Ginseng (*Panax ginseng*), urushiol (*Rhus vernicifera* Stokes), and probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* R0011 and *Lactobacillus acidophilus* R0052) on the gut-liver axis of alcoholic liver disease. *J Ginseng Res*. 2014; 38(3): 167-72.
43. Hong M, Kim S.W, Han S.H, Kim DJ, Suk KT, Kim YS, et al. Probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* R0011 and *acidophilus* R0052) reduce the expression of toll-like receptor 4 in mice with alcoholic liver disease. *PloS One*. 2015; 10(2): e0117451.
44. Tremblay A, Lingrand L, Maillard M, Feuz B, Tompkins TA. The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 105: 110142.
45. Gareau MG, Wine E, Reardon C, Sherman PM. Probiotics prevent death caused by *Citrobacter rodentium* infection in neonatal mice. *J Infect Dis*. 2010; 201(1): 81-91.
46. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH; Whary MT; Philpott DJ, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*. 2011; 60(3): 307-17.
47. Emge JR, Huynh K, Miller EN, Kaur M, Reardon C, Barrett K.E, Gareau MG. Modulation of the microbiota-gut-brain axis by probiotics in a murine model of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 310(11): G989-98.
48. Peng HH, Tsai TC, Huang WY, Wu HM, Hsu K.S. Probiotic treatment restores normal developmental trajectories of fear memory retention in maternally separated infant rats. *Neuropharmacology*. 2019; 153: 53-62.
49. Theodora R, Sarjana W, Fitrikasari A, Darmono SS, Sari S. Differences of BDI-II (beck depression inventory-II) score before and after probiotics administration. *PJMHS*. 2019; 13(4): 1276-81.

Microbiota y estrés asociado al ejercicio

Núria Mach

IHAP, Université de Toulouse. INRAE, ENVT. Toulouse, France.

Correspondencia: nuria.mach@inrae.fr

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):87-88

Resumen

Los atletas de resistencia se caracterizan por sostener un ejercicio cardiovascular prolongado y soportar niveles altos de estrés físico y emocional. Sin duda, el rendimiento deportivo depende de la conexión entre múltiples procesos fisiológicos y bioquímicos relacionados con el sistema músculo-esquelético, factores cardiovasculares y respiratorios, y el estado emocional.

La capacidad de correr largas distancias a gran velocidad es una hazaña poco común entre los mamíferos terrestres. Los caballos de raza árabe han sido seleccionados genéticamente a lo largo de la historia para competir en distancias de hasta 160 km en un solo día, un esfuerzo y estrés comparable al de los corredores humanos maratonianos. Al igual que los deportistas humanos, estos atletas equinos muestran capacidades fisiológicas bien adaptadas, como altos valores de capacidad aeróbica máxima y un corazón marcadamente más grande. En este sentido, los caballos árabes surgen como un modelo *in vivo* adecuado para estudiar las adaptaciones del microbioma intestinal en respuesta al ejercicio de resistencia y viceversa.

La vinculación entre el rendimiento deportivo y la microbiota intestinal ha empezado a ponerse de manifiesto. Cambios en la composición y diversidad microbiana intestinal se han relacionado con modificaciones del metabolismo energético, la hidratación, la inflamación, las reacciones redox, y la modulación del eje intestino-cerebro, que conjuntamente afectan la sensación de cansancio, la motivación para hacer ejercicio, la percepción del estrés, y el rendimiento deportivo.

Hallazgos recientes en nuestro laboratorio sugieren que los metabolitos como el acetato, valerato, dimetilsulfona, óxido de trimetilamina, formiato y ácidos biliares secunda-

rios, junto con los ácidos grasos libres circulantes, regulan la función mitocondrial previniendo la hipoglucemia, que es el factor limitante para la aparición de la fatiga y, por tanto, del rendimiento atlético. Precisamente, integrando datos “ómicos” de deportistas de élite (metaboloma, transcriptoma, bioquímica) con el metagenoma intestinal, hemos demostrado que una alta diversidad composicional y funcional, con la presencia de microorganismos relativamente poco conocidos, mejoran la función mitocondrial y consecuentemente, la capacidad cardiovascular del deportista. Queda por aclarar si estos microorganismos también participan en la regulación endocrina y los procesos relacionados con el estrés o el estado emocional (*v.gr.* señalización de la dopamina). Contrariamente, las comunidades microbianas poco diversas y dominadas por miembros de la familia *Lachnospiraceae* se asocian a una redundancia microbioma funcional y a una desregulación de los genes mitocondriales relacionados con la producción de energía, la biogénesis y la translocación de Ca^{2+} , lo que conduce a una reducción de las cantidades de ATP aeróbico, al deterioro de la función cardiovascular y, por lo tanto, a un menor nivel de rendimiento del sujeto.

En virtud de estos datos, observamos que las comunidades intestinales que albergaban una amplia gama de filotipos microbianos, incluida una miríada de hongos anaeróbicos, metanógenos y protozoos, son metabólicamente más activas y ofrecen vías metabólicas complementarias o únicas para mantener la función de la barrera intestinal, mejorar la biodisponibilidad de combustible para las mitocondrias, al tiempo que mejoraban las competencias de trabajo aeróbico, ahorran glucógeno y aumentaban la capacidad cardiovascular.

Visto entonces el enlace entre actividad física, rendimiento y microbiota, será más que interesante continuar actualizando en esta cuestión, y profundizar en el análisis funcional de las especies microbianas vinculadas con la fun-

ción mitocondrial y al eje intestino-cerebro. Esto será fundamental para desarrollar estrategias dietéticas en deportistas que optimicen la capacidad cardiovascular, la percepción del estrés, y, por tanto, el rendimiento atlético.

Papel de la microbiota nasal en el control de las enfermedades respiratorias en lechones

Florencia Correa Fiz, Virginia Aragón

*Unitat mixta d'Investigació IRTA-UAB en Sanitat Animal. Centre de Recerca en Sanitat Animal (CRESA).
Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Catalonia.*

Correspondencia: V. Aragón (virginia.aragon@irta.cat)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):89-92

La microbiota es la colección de microorganismos que habitan en un huésped, incluyendo bacterias, parásitos y hongos. La mayor parte de estos microorganismos se encuentran en el tracto intestinal, y es allí donde se han enfocado la mayor parte de los estudios en las últimas décadas. Las investigaciones en este nicho del huésped han demostrado el importante papel que desempeña la microbiota en diversos procesos fisiológicos como la digestión o en la producción de vitaminas, pero también en la maduración del sistema inmunológico y en la prevención de la colonización por patógenos (Clemente et al. 2012). A través de diversos estudios en medicina humana, se ha comprobado la asociación entre la composición y diversidad de la microbiota y la salud general del huésped, mientras que la alteración de la composición de la microbiota, conocida como disbiosis, se ha relacionado con una variedad de afecciones de salud incluyendo la obesidad, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cardiovasculares y trastornos neurológicos (Gensollen et al. 2016, Senchukova et al. 2023). Aunque el número de trabajos analizando el papel de la microbiota en la salud humana supera aquellos en los que se evalúa este aspecto en animales, en los últimos años se han dedicado esfuerzos para caracterizar el microbioma de diversos animales incluyendo animales de granja y también especies salvajes (Bahrndorff et al. 2016, Correa-Fiz et al. 2019). Asimismo, se ha comprobado que existen otros nichos en el huésped, aparte del intestino, que se encuentran colonizados por estas redes de microorganismos simbiotes. Dentro de estos, se ha comprobado que la

microbiota respiratoria, como la digestiva, juega un papel importante en la salud de los animales.

En los últimos años, la microbiota respiratoria de los animales de abasto está recibiendo un mayor interés científico y tecnológico. El tracto respiratorio abarca desde las fosas nasales hasta los alvéolos pulmonares, donde la nariz representa la puerta de entrada de los microorganismos que se dispersan por el aire o por contacto directo con otros animales. Para que un patógeno sea capaz de colonizar la mucosa nasal, deberá interactuar primero con la gran diversidad de microorganismos comensales que se encuentran en este hábitat. El resultado de esta interacción puede ser la eliminación del patógeno o por el contrario su persistencia, permitiéndole proliferar para acabar produciendo la infección de este y/u otros nichos. Las bacterias que colonizan la cavidad nasal, no solo compiten con patógenos de forma más o menos directa, sino que también son primordiales en la estimulación del sistema inmunitario para la prevención de infecciones.

La microbiota del tracto respiratorio superior se ha descrito en cerdos, vacas, ovejas, caballos y aves, además de en animales de compañía, como gatos y perros. Los filos más abundantes en esta mucosa son en todos los casos *Proteobacteria* y *Firmicutes*, aunque suponen un porcentaje distinto del total en los distintos animales, desde alrededor de un 50% en vacas hasta casi un 90% en aves. Cuando se trata del tracto respiratorio inferior, el concepto de microbiota no está totalmente claro, ya que, aunque el pulmón está en contacto con el exterior y en consecuencia con bacterias, este

órgano tiene mecanismos para su eliminación. En cualquier caso, se detectan bacterias y su papel en esta localización debe ser analizada cuidadosamente, cuando no refleja situaciones patológicas, como las infecciones crónicas.

En cerdos, como en otros animales, la mucosa del tracto respiratorio superior está colonizada por una compleja comunidad bacteriana, que evoluciona a lo largo de la vida. Estos cambios dependen de muchos factores externos, como el medioambiente donde se crían los animales, la dieta que reciben, los tratamientos antimicrobianos o el contacto que tengan con sus madres (Niederwerder 2017). En cerdos, la duración del contacto entre los lechones y las madres es esencial para el establecimiento de una microbiota que se desarrolle correctamente, colaborando en la salud de los animales en el futuro. El impacto del contacto con las madres se demostró en un estudio con lechones criados en condiciones ambientales controladas en instalaciones de alta bioseguridad y con diferente tiempo de contacto con sus madres. En este estudio, había tres grupos de lechones: 1) sin contacto con las madres, más que en el canal del parto, 2) contacto con las madres durante menos de doce horas, y 3) contacto normal hasta el destete a los 21 días de vida (Obregón-Gutiérrez et al. 2021). Como era de esperar, el contacto con las madres resultó ser un factor clave en la composición de la microbiota de los lechones. La microbiota nasal de los lechones que tuvieron un contacto normal con sus madres hasta el destete mostró más riqueza y una mayor similitud con la microbiota nasal de lechones sanos de granjas convencionales, descrita previamente. Por otro lado, la microbiota nasal de los lechones criados con contacto limitado con las cerdas o sin éste, fue muy diferente y dominado por bacterias que no suelen abundar en este sitio del cuerpo. En estos lechones, la alteración de la microbiota parecía ser debida a la falta de colonizadores profesionales o adaptados a la cavidad nasal (falta de transferencia de microbiota nasal desde las madres), que dio lugar a una oportunidad de colonización por especies ambientales y fecales. Como un aspecto secundario, en los estudios que requieren el uso de lechones criados en estas condiciones experimentales artificiales como modelo animal, deben tenerse en cuenta que la disbiosis que presentan puede introducir un sesgo significativo en la investigación. Debe considerarse que los resultados obtenidos con animales en estas condiciones, pueden no reflejar lo que ocurriría en las granjas.

Por otro lado, no todas las bacterias que encontramos en la microbiota son siempre beneficiosas, sino que es habitual encontrar patógenos potenciales albergados en esas comunidades (patobiontes). Además, existen especies bacterianas que contienen cepas con diversa virulencia, llegando a ser algunas apatógenas para el huésped y componentes normales de la microbiota, mientras que otras pueden ser altamente virulentas y agentes causales de enfermedades. Las cepas no

virulentas además pueden jugar un papel relevante en protección frente a las cepas virulentas de la misma especie y pueden constituir potenciales probióticos. Ejemplos de esto son *Glaesserella (Haemophilus) parasuis* y *Streptococcus suis*. Ambas bacterias colonizan el tracto respiratorio superior de los lechones recién nacidos, y se encuentran presentes en la microbiota prácticamente en la totalidad de los lechones comerciales (Zimmerman et al. 2012). *S. suis* está presente en la vagina de las cerdas y se transmite a los lechones al nacimiento desde el momento del parto. Posteriormente, a través del contacto con la madre, los lechones recibirán otras cepas desde el tracto respiratorio, principalmente la tonsila, hábitat preferencial de *S. suis*. Las cepas apatógenas de *S. suis* son abundantes, y podrían jugar un papel en el control de las cepas virulentas, que se detectan en menor cantidad en las tonsilas de los lechones. En el caso de *G. parasuis*, la colonización comienza después del parto por transmisión de cepas desde la cavidad nasal de las madres. Como en el caso anterior, esta especie bacteriana también incluye cepas virulentas y cepas apatógenas que están involucradas en la protección (Brockmeier et al. 2013). Es evidente que la presencia de cepas virulentas es un factor de riesgo para la salud de los animales, pero además de las cepas específicas de cada especie bacteriana, la composición global de la microbiota nasal se ha asociado con el desarrollo posterior de enfermedades causadas por patógenos que usan el tracto respiratorio como vía de entrada e infección del huésped (Correa-Fiz et al. 2016).

La composición de la microbiota nasal y la diversidad de las especies que la conforman son factores que se asocian a diferentes estados de salud. En granjas con problemas asociados a *M. hyorhinis* (granja MH) o con brotes recurrentes de enfermedad de Glässer (granja GD), se analizó la red de comunidades bacterianas que habitaban la nariz de los lechones en el momento del destete, es decir, previo desarrollo de la enfermedad (Blanco-Fuertes et al. 2021). Al comparar la microbiota nasal de granjas con enfermedad con la de animales de la misma edad provenientes de granjas sin problemas respiratorios (granja control), se detectaron diferencias claras. La microbiota nasal de las granjas MH o GD mostró menor riqueza y diversidad que las granjas control, sugiriendo un estado de salud más comprometido (Prehn-Kristensen et al. 2018, Pirolo et al. 2021, Wang et al. 2021). Sin embargo, no se encontraron similitudes en la composición de la microbiota nasal entre animales provenientes de ambas granjas enfermas, sugiriendo que las disbiosis previas al desarrollo de estas enfermedades poseen características únicas en ambos casos, predisponiendo de manera diferente a los animales a padecer una u otra enfermedad. En las granjas MH se encontró que algunos taxones pertenecientes a los géneros *Bergeyella*, *Enhydrobacter*, *Moraxella* y *Rothia* estaban más relativamente abundantes que en los controles. Por otro lado, algunos taxones se asociaron a salud, tales como miembros

de las familias *Prevotellaceae* y *Lachnospiraceae*, que pueden considerarse como potenciales candidatos probióticos para ser estudiados en más detalle. Todo esto apunta a que las distintas redes que se establecen en la microbiota nasal en los lechones en edades tempranas, pueden conferir mayor o menor riesgo a desarrollar enfermedades más tarde en la vida de los animales. En las granjas GD, se observaron cambios en distintos miembros de la microbiota nasal como el incremento de la abundancia relativa de géneros asociados a patógenos como *Streptococcus* y *Glaesserella* (*Haemophilus*), mientras que *Oscillospira* y *Lactobacillus* mostraban ser menos abundantes al compararla con la microbiota encontrada en las granjas control. De igual forma, se evaluaron las diferentes asociaciones entre las bacterias de la microbiota nasal y las cepas de *G. parasuis* de diferente virulencia encontradas en las granjas GD respecto de las granjas control. Las cepas virulentas de *G. parasuis* mostraron asociación positiva con miembros de las familias *Chitinophagaceae*, *Corynebacteriaceae* y *Corynebacterium*, mientras que *Flavobacteriaceae*, *Planobacterium*, and *Phascolarctobacterium* estaban asociadas positivamente con cepas no virulentas (Mahmmod et al. 2020). Estos resultados apoyan el hecho de que la diferente composición y, en consecuencia, las diferentes redes de asociaciones bacterianas establecidas en cada caso, junto con el aumento de abundancia o prevalencia de los patógenos, podrían conferir mayor riesgo a desarrollar distintas enfermedades.

Las enfermedades respiratorias afectan significativamente al bienestar de los animales, se encuentran dentro de las principales causas de muerte globalmente, y son la causa de grandes pérdidas económicas en la industria porcina. La manera habitual de controlarlas es a través del uso de antimicrobianos. Si bien estos tratamientos suelen ser efectivos, tienen varias desventajas en su uso. Por un lado, la posibilidad de generación de nuevas cepas resistentes, que ha llevado a que se establezcan leyes para su reducción o eliminación en medicina veterinaria, con el consiguiente problema en el control de ciertas enfermedades para las que no existen vacunas u otros métodos de control efectivos. Por otro lado, estos medicamentos producen un daño a bacterias beneficiosas de la microbiota de los huéspedes. Existen varios estudios donde se demuestra el efecto crítico que tienen los antibióticos en la microbiota intestinal del huésped (Patangia et al. 2022). Sin embargo y a pesar su actuación sistémica, este efecto no se ha evaluado tan profundamente sobre la microbiota de otros nichos. El efecto de los antibióticos utilizados en lechones al nacer se evaluó en dos granjas diferentes en el momento del destete (Correa-Fiz et al. 2019). Estas granjas sufrían casos de poliserositis tras el destete y el tratamiento antibiótico estaba dirigido a paliar el impacto de esta enfermedad en los lechones. Las muestras provenientes de hisopados nasales de lechones de 21 días de vida, tomadas en las granjas que realizaban rutinariamente

tratamiento con antibióticos en la primera semana de vida, se compararon con muestras tomadas tras la eliminación de este tratamiento. La eliminación del tratamiento perinatal con antibióticos, produjo un incremento en la diversidad de la microbiota nasal de lechones a 21 días de vida. Conjuntamente, se observó el aumento en la abundancia relativa de ciertos grupos bacterianos asociados a salud como *Lactobacillus* y *Prevotella*. También es interesante mencionar que, tras varios ciclos después de la eliminación de este tratamiento, se observó una composición más similar entre los distintos individuos, aspecto también relacionado con mejora en la salud (Niederwerder 2017). En otros términos, la disimilitud en la composición de microbiota intestinal se ha relacionado con disbiosis intestinal y se ha asociado a peor salud. Asimismo, se comprobó que la eliminación de antibióticos se asociaba a la disminución en la abundancia relativa de patobiontes como ciertos miembros de los géneros *Mycoplasma* y *Glaesserella*. Es de gran relevancia destacar que, los cambios observados en la microbiota estuvieron acompañados por una reducción de la prevalencia de los casos de poliserositis tras el destete, que conllevó una mejora en otros parámetros productivos, como la reducción de del índice de conversión y en el coste de medicamentos en los animales destetados. Por tanto, este estudio confirmó los beneficios de la eliminación de estos tratamientos parenterales de antibióticos sobre la microbiota nasal y la salud de los lechones. Cabe destacar que, a estas edades tan tempranas, la microbiota se está comenzando a establecer y las redes microbianas no son aún estables, y los cambios causados por los tratamientos antibióticos pueden favorecer disbiosis a largo plazo.

La microbiota nasal, como la intestinal, juega papel relevante en la salud de los animales y es fuente de bacterias beneficiosas, cuya función ha de preservarse. Un buen estado de salud en los animales supone una mejora en su bienestar y una reducción en la necesidad de usar antibióticos.

Bibliografía

- Bahrdorff S, Alemu T, Alemneh T, Lund Nielsen J. The microbiome of animals: implications for conservation biology. *Int J Genomics*. 2016; 2016: 5304028.
- Blanco-Fuertes M, Correa-Fiz F, Fraile L, Sibila M, Aragon V. Altered nasal microbiota composition associated with development of polyserositis by mycoplasma hyorhinis. *Pathogens*. 2021; 10(5): 603.
- Brockmeier SL, Loving CL, Mullins MA, Register KB, Nicholson TL, Wiseman BS, et al. Virulence, transmission, and heterologous protection of four isolates of *Haemophilus parasuis*. *Clin Vaccine Immunol*. 2013; 20(9): 1466-72.
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*. 2012; 148(6): 1258-70.
- Correa-Fiz F, Gonçalves Dos Santos JM, Illas F, Aragon V. Antimicrobial removal on piglets promotes health and higher bacterial diversity in the nasal microbiota. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 6545.
- Correa-Fiz F, Blanco-Fuertes M, Navas MJ, Lacasta A, Bishop RP, Githaka N, et al. Comparative analysis of the fecal microbiota from different species of domesticated and wild suids. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 13616.

- Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016; 352(6285): 539-44.
- Mahmmoud YS, Correa-Fiz F, Aragon V. Variations in association of nasal microbiota with virulent and non-virulent strains of *Glaesserella* (*Haemophilus*) *parasuis* in weaning piglets. *Vet Res*. 2020; 51(1): 7.
- Niederwerder MC. Role of the microbiome in swine respiratory disease. *Vet Microbiol*. 2017; 209: 97-106.
- Obregon-Gutierrez P, Aragon V, Correa-Fiz F. Sow contact is a major driver in the development of the nasal microbiota of piglets. *Pathogens*. 2021; 10(6): 697.
- Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen*. 2022; 11(1): e1260.
- Pirolo M, Espinosa-Gongora C, Bogaert D, Guardabassi L. The porcine respiratory microbiome: recent insights and future challenges. *Anim Microbiome*. 2021; 3: 9.
- Prehn-Kristensen A, Zimmermann A, Tittmann L, Lieb W, Schreiber S, Baving L, Fischer A. Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *PLoS ONE*. 2018; 13(7): e0200728.
- Senchukova MA. Microbiota of the gastrointestinal tract: Friend or foe? *World J Gastroenterol*. 2023; 29(1): 19-42.
- Wang Q, Cai R, Huang A, Wang X, Qu W, Shi L, et al. Comparison of oropharyngeal microbiota in healthy piglets and piglets with respiratory disease. *Front Microbiol*. 2018; 9: 03218.
- Zimmerman J, Karkiker L, Ramirez A, Schwartz K, Stevenson G. *Diseases of Swine*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2012.

El microbioma respiratorio en la salud y la enfermedad

Vicente Pérez Brocal^{1,2}, Andrés Moya^{1,2,3}

¹Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), València.

²Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología y Salud Pública (CIBEResp), Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

³Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (I2SysBio), Universitat de València y Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), València.

Correspondencia: A. Moya (andres.moya@uv.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):93-99

Resumen

La introducción de nuevas tecnologías y la mejora en los protocolos para abordar el estudio del microbioma del tracto respiratorio humano están comenzando a arrojar luz sobre este ambiente, que, lejos de ser estéril, está frecuentemente expuesto a microbios vivos y sus derivados. El microbioma pulmonar, a diferencia del intestinal, se caracteriza por una biomasa baja y por estar dominado por flujos dinámicos de inmigración y eliminación microbiana. Cada vez resulta más evidente que ciertos estados de enfermedad pueden alterar la interacción microbioma-huésped y afectan la patogénesis de la enfermedad. En esta revisión describimos la dinámica microbiana de las vías respiratorias en la salud y la enfermedad, así como y el papel de los probióticos en este contexto, y apuntamos algunos de los retos que afronta su estudio.

Palabras clave: Microbioma respiratorio; Salud; Enfermedades respiratorias crónicas; Probióticos.

Abstract

The introduction of new technologies and the improvement in protocols to address the study of the human respiratory tract microbiome are beginning to shed light on this environment, which, far from being sterile, is frequently exposed to living microbes and their derivatives. Unlike the gut microbiome, the lung microbiome is characterized by

a low biomass and by being dominated by dynamic flows of immigration and microbial elimination. It is becoming increasingly evident that certain disease states can alter the host-microbiome interaction and lead to disease pathogenesis. In this review, we describe the microbial dynamics of the airways in health and disease and the role of probiotics in this context, and we note some of the challenges facing its study.

Keywords: Respiratory microbiome; Health; Chronic respiratory diseases; Probiotics.

Introducción

Durante cientos de miles de años, los microbios han co-evolucionado con los seres humanos para dar como resultado al microbioma humano, conformado por una amplia gama de microorganismos, que incluye bacterias, arqueas, eucariotas como hongos o protozoos, así como virus. Estos microbios juegan un papel crucial en la regulación y maduración del sistema inmunitario, en la digestión, en la producción de ciertos metabolitos y en la prevención de enfermedades. En la actualidad, sabemos que los microbios ocupan virtualmente todas las superficies del cuerpo humano, y el tracto respiratorio no es una excepción. De hecho, la afirmación de que los pulmones son estériles, bastante extendida hasta no hace mucho tiempo, sabemos

que no es cierta. De serlo, sería algo extraordinario, ya que, solamente hablando de bacterias, éstas son tan diversas y adaptables que virtualmente no existe un nicho ambiental tan extremo que las bacterias no sean capaces de colonizar y formar comunidades. Y más aun tratándose de una mucosa cálida y húmeda que se encuentra debajo de un ambiente tan rico en bacterias como es la cavidad oral, y con un flujo constante de aire cargado de bacterias, microaerosoles y fluidos. De hecho, numerosos estudios publicados que utilizan técnicas moleculares para la identificación bacteriana han encontrado evidencia de bacterias en la parte inferior de las vías respiratorias.

La exposición a los microbios en etapas tan tempranas de la vida como los primeros días o semanas tras el nacimiento tiene importantes implicaciones para la maduración del sistema inmunitario. La composición del microbioma pulmonar está, en principio, determinada por el equilibrio entre la inmigración y la eliminación microbiana de las vías respiratorias, y las tasas de reproducción relativas de los miembros de su comunidad, determinadas por las condiciones locales para su crecimiento (disponibilidad de nutrientes, tensión de oxígeno, temperatura, pH, etc.)⁽¹⁾. Cualquier cambio en el microbioma puede ser debido a alguna perturbación en estos factores. En salud, las condiciones ambientales son generalmente inhóspitas para el crecimiento bacteriano, lo que resulta en una reproducción bacteriana relativamente pequeña, siendo por lo tanto el equilibrio entre la inmigración y la eliminación el principal determinante del microbioma pulmonar en la salud. No obstante, durante la enfermedad, las condiciones de crecimiento regional de los pulmones pueden cambiar drásticamente, creando nichos permisivos para la reproducción bacteriana selectiva. La colonización bacteriana en el caso de enfermedades pulmonares avanzadas refleja el crecimiento de especies bien adaptadas a las condiciones ambientales específicas del tracto respiratorio lesionado.

El microbioma oral, a través de la micro-aspiración de secreciones faríngeas, es la fuente primaria del microbioma bacteriano en los pulmones de sujetos sanos⁽²⁾. Numerosos estudios independientes de cultivo han confirmado que el microbioma de los pulmones se parece más al de la orofaringe (aunque éste último muestra mayor diversidad) que al de otras posibles fuentes, incluido el microbioma nasal, que contribuye poco en situación de salud⁽³⁾; es más, el microbioma de la nariz se parece más al de la piel que al de los pulmones. La orofaringe produce dos litros de saliva por día, un volumen de secreciones mucho mayor que el producido por la mucosa nasal en condición de salud. Sin embargo, es posible que las comunidades microbianas nasales contribuyan en ocasiones. Es el caso, por ejemplo, de las infecciones víricas agudas o rinitis alérgica, que pueden provocar exacerbaciones de enfermedades pulmonares asociadas con microbios nasales.

El microbioma respiratorio en salud

Nuestro conocimiento del microbioma del tracto respiratorio humano en general y del pulmón en particular, en situación de normalidad, aún está lejos de ser exhaustivo y profundo, pero cada vez parece más claro que los pulmones sanos, lejos de ser un ambiente estéril, albergan una comunidad microbiana filogenéticamente diversa. La mayoría de los resultados de los estudios publicados en este campo están ciertamente limitados tanto por causa de su pequeño tamaño como por la falta de muestreo longitudinal, pero muestran que, en sujetos sanos, los cuatro filos bacterianos más frecuentemente identificados corresponden a Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria. Las vías respiratorias superiores e inferiores difieren en su composición microbiana y biomasa. El tracto respiratorio superior, que incluye la cavidad nasal, los senos paranasales, la faringe y la porción supra-glótica de la laringe, está en gran parte colonizado por bacterias. Además, presenta diferencias topográficas en la composición microbiana. Por ejemplo, los taxones dominantes en la cavidad nasal y la nasofaringe incluyen las especies de los géneros *Moraxella*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Haemophilus* y *Streptococcus*, mientras que la orofaringe exhibe una gran abundancia de especies de los géneros *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Leptotrichia*, *Rothia*, *Neisseria* y *Haemophilus*⁽⁴⁾. Por el contrario, el tracto respiratorio inferior, compuesto por la tráquea y los pulmones, exhibe una biomasa relativamente baja, con un papel importante en la inmunología de la mucosa de las vías respiratorias inferiores⁽⁴⁾.

Las vías respiratorias sanas son difíciles de muestrear porque los sujetos sanos no producen esputo espontáneo, por lo que el muestreo requiere broncoscopia, procedimiento engorroso que limita la posibilidad de tener datos longitudinales en sujetos sanos. Sin embargo, estudios recientes que incluyeron muestreo broncoscópico del árbol bronquial proximal y distal han mostrado que el microbioma de la orofaringe, el árbol bronquial y las superficies alveolares tiene una composición similar en individuos sanos⁽⁵⁾. En el caso de las enfermedades respiratorias, donde las condiciones de crecimiento quedan perturbadas, este escenario puede cambiar, promoviéndose una alteración en la composición de la comunidad microbiana, con bacterias potencialmente patógenas capaces de persistir durante períodos de tiempo más prolongados.

Puesto que el sistema respiratorio alberga cantidades menores de microorganismos que otras superficies del cuerpo humano, un motivo de preocupación en cualquier estudio del microbioma, como es el de la contaminación potencial, tiene mayor repercusión en el caso de muestras de las vías respiratorias inferiores, especialmente aquella procedente del microbioma de la orofaringe. Este problema debe abordarse específicamente en las enfermedades respiratorias. Además, la baja biomasa de las muestras obtenidas puede no propor-

cionar suficiente ADN, mientras que la señal de fondo de los reactivos empleados puede malinterpretarse como una señal real. Por lo tanto, para discriminar la señal del ruido, resulta crítico disponer de controles técnicos adecuados.

Microbioma respiratorio y tabaquismo

Aunque pueda parecer lo contrario, la información que se dispone sobre los efectos a largo plazo del tabaquismo en el microbioma respiratorio de sujetos sanos es escasa, y claramente se necesita más investigación⁽⁶⁾. Estudios del microbioma de la orofaringe en fumadores han reportado modificaciones en la composición microbiana, principalmente en el filo Firmicutes y en especies del género *Neisseria* así como una disminución en la abundancia relativa de proteobacterias; además, las modificaciones no se revierten después de dejar de fumar. Por otra parte, estudios en secreciones bronquiales no han identificado diferencias significativas en el microbioma de fumadores y no fumadores⁽⁷⁾, ni cambios relevantes en la diversidad bacteriana después de dejar de fumar, lo que sugiere que la exposición al humo da como resultado cambios en el microbioma proximal que no se reflejan en los correspondientes alteraciones en el árbol bronquial, al menos en ausencia de enfermedad respiratoria. Sin embargo, no podemos decir que se hayan avaluado adecuadamente las diferencias en el microbioma oral de fumadores actuales frente a ex-fumadores con y sin enfermedad respiratoria y tampoco resulta posible discernir adecuadamente entre la disbiosis temporal causada por la exposición a irritantes y la lesión aguda de aquella disbiosis asociada con enfermedad crónica.

Disbiosis en el microbioma respiratorio asociada a enfermedades

La disbiosis, definida como la desviación de una composición microbiana normal, se asocia con una serie de fenómenos biológicos adversos, a veces con consecuencias clínicas. Durante la última década ha habido una rápida expansión de estudios que aplican métodos genómicos independientes de cultivo para perfilar el ambiente microbiano pulmonar.

La disbiosis microbiana está presente en diversas enfermedades pulmonares. Sin embargo, no está claro si la disbiosis microbiana en sí misma es la causa de la enfermedad o el resultado del proceso de la enfermedad, ya que una reducción en la diversidad de la composición bacteriana se ha relacionado con la progresión de la enfermedad, pero cambios fisiopatológicos en la arquitectura pulmonar y el deterioro de los mecanismos de eliminación de moco podría resultar en disbiosis microbiana en lugar de ser causada por ella. A continuación, describimos una serie de ejemplos en los que se ilustra esta.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

En el caso de esta enfermedad, la colaboración con el grupo del Dr. Monsó nos ha permitido caracterizar el micro-

bioma bronquial en pacientes con EPOC severa colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*; así como los cambios en del microbioma bronquial relacionados con la severidad de esta enfermedad y la metagenómica funcional. En el primer trabajo⁽⁸⁾ se determinaron las características del microbioma bronquial a partir de esputo de 5 pacientes con EPOC grave colonizados por *P. aeruginosa* y 11 no colonizados y sus cambios en condiciones de estabilidad y exacerbación. No se encontraron diferencias en los parámetros de biodiversidad entre los dos grupos. En pacientes colonizados, el microbioma bronquial cambió a uno similar al de los pacientes no colonizados durante las exacerbaciones. Se encontró un aumento en la abundancia relativa de más del 20% durante la exacerbación para *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Achromobacter* y *Corynebacterium*, que incluyen microorganismos potencialmente patógenos reconocidos en 13 pacientes, en 5 de los cuales estos aumentos no fueron identificados por cultivo.

En el segundo estudio⁽⁹⁾ se determinaron los cambios en el microbioma bronquial asociados con la gravedad de la enfermedad. Se analizó el microbioma bronquial en muestras de esputo en pacientes con EPOC en fase estable mediante amplificación y secuenciación del gen 16S rRNA. Los pacientes se dicotomizaron según su función pulmonar como moderados y graves. Los filos más prevalentes fueron Proteobacteria y Firmicutes, seguido de Actinobacteria. Se encontró una mayor diversidad microbiana en pacientes con enfermedad moderada que grave, y la diversidad alfa mostró una disminución estadísticamente significativa en pacientes con enfermedad avanzada, en la cual hay una pérdida de parte del microbioma residente que es reemplazada por otra más restringida que incluye microorganismos potencialmente patógenos.

En el tercer estudio⁽¹⁰⁾ se analizó la composición y el contenido de genes de la comunidad microbiana en las secreciones bronquiales de pacientes con EPOC en estabilidad y exacerbación. No se encontraron diferencias significativas en la abundancia relativa de ningún filo y género entre la estabilidad y la exacerbación, ni la biodiversidad bacteriana mostró diferencias estadísticas en las dos situaciones clínicas. Sin embargo, sus capacidades metabólicas funcionales mostraron cambios en varias vías. En concreto, en la exacerbación, *crecimiento y muerte celular y transporte y catabolismo de carbohidratos* disminuyeron en abundancia, mientras que *cáncer y metabolismo de los carbohidratos* aumentaron.

Asma

Varias investigaciones se han centrado en el microbioma de las vías respiratorias en asma. La evaluación del microbioma de las vías respiratorias inferiores de pacientes con asma se ha realizado más extensamente en adultos que en niños, habiéndose demostrado que la composición de la parte inferior del microbioma de las vías respiratorias se asocia con

características clínicas distintas entre pacientes con asma, incluida la respuesta bronquial de las vías respiratorias y su severidad. Ahora se entiende que el asma comprende un grupo muy heterogéneo de endotipos con una gran proporción de pacientes más susceptible a esteroides y terapias dirigidas endotipo inflamatorio T2 alto o eosinofílico, mientras que el tratamiento es menos eficaz en pacientes con un endotipo inflamatorio no T2 alto o neutrofilico, por razones que siguen siendo desconocidas⁽¹¹⁾. Una hipótesis es que el microbioma pulmonar puede tener un papel importante específicamente entre este segundo tipo de pacientes, de modo que una mejor comprensión del mecanismo molecular que afecta a estas asociaciones pueda permitir el descubrimiento de nuevos rasgos tratables entre pacientes con asma que presentan formas más refractarias de la enfermedad.

En una colaboración de nuestro grupo abordamos la composición microbiana y las diferencias regionales en el asma grave⁽¹²⁾ con el objetivo de describir la comunidad bacteriana en la mucosa bronquial y las secreciones de 13 pacientes con asma crónico grave tratados con corticosteroides. La composición de la comunidad bacteriana obtenida mediante amplificación y secuenciación del gen 16S rRNA, y las capacidades funcionales a través de PICRUSt revelaron abundancia relativas significativamente mayores del filo Fusobacteria en aspirados bronquiales y del filo Proteobacteria y el género *Legionella* en biopsias, entre otras. Las diferencias en diversidad beta entre las comunidades microbianas así como a nivel funcional (*Metabolismo, Procesos celulares, Enfermedades humanas, Sistemas de organismos y Vías de procesamiento de información genética*) fueron estadísticamente significativas, concluyéndose que el microbioma de la mucosa bronquial del asma grave tiene un patrón específico que no se representa con precisión en las secreciones bronquiales, por lo que debe considerarse un nicho diferente de crecimiento bacteriano.

Fibrosis quística y bronquiectasia

Los estudios del microbioma están haciendo avanzar nuestra comprensión de estas dos enfermedades. Por ejemplo, organismos anteriormente no reconocidos son abundantes en algunos pacientes, tanto en la fibrosis quística⁽¹³⁾ como en las bronquiectasias⁽¹⁴⁾. Además, los estudios que caracterizan el microbioma de las vías respiratorias tras el tratamiento con antibióticos han mostrado una notable resistencia de las comunidades bacterianas a cambiar con el tiempo en estos pacientes ya que, tras una reducción de la diversidad bacteriana, después de algunas semanas, se recupera la composición microbiana anterior. La diversidad bacteriana general se ha relacionado con el nivel de limitación del flujo de aire presente y otros marcadores de gravedad de la enfermedad. La influencia de los protocolos de antibióticos pulmonares en el microbioma respiratorio, en estas y otras enfermedades respiratorias crónicas ha sido estudiada, detallando las consecuencias variables según la clase de antibiótico y la

duración del tratamiento⁽¹⁵⁾. Por otro lado es cada vez más claro el papel jugado por hongos, virus y micobacterias que, no obstante, requiere de mayor investigación⁽¹³⁾.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Tradicionalmente consideradas como enfermedades no infecciosas, la caracterización del microbioma respiratorio en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) ha mostrado, sin embargo, diferencias en *Haemophilus*, *Neisseria*, *Streptococcus* y *Veillonella*, así como una mayor carga bacteriana en estos pacientes en comparación con controles sanos⁽¹⁶⁾. Si estos impulsan la progresión de la enfermedad es una hipótesis que amerita futuras investigaciones. La patogenia exacta de las exacerbaciones agudas de la FPI, una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes, sigue sin estar clara y hay evidencias que apoyan una hipótesis infecciosa de dichas exacerbaciones, como que la inmunosupresión se asocia con una mayor tasa de exacerbaciones agudas o que una mayor proporción de éstas se produce durante el invierno, entre otras. Esto invita a la investigación del microbioma para evaluar si existe algún papel jugado por la composición microbiana pulmonar en su ocurrencia y evolución.

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

El microbioma pulmonar también juega probablemente un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad. Se ha demostrado que el enriquecimiento de las vías respiratorias inferiores con bacterias intestinales se correlacionaba con la concentración de factor de necrosis tumoral (FNT) alveolar, un mediador clave de la inflamación alveolar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda⁽¹⁷⁾. Además, un estudio con pacientes con ventilación mecánica demostró un aumento de la inflamación de las vías respiratorias inferiores y peores resultados clínicos asociados al enriquecimiento de dichas vías con *Staphylococcus* o *Pseudomonadaceae*⁽¹⁸⁾. Estos datos sugieren que la disbiosis microbiana puede tener un papel importante en la desregulación de la inflamación local y sistémica que afecta los resultados clínicos en la insuficiencia respiratoria aguda.

Neumonía

Además de enfermedades respiratorias crónicas como las descritas, el microbioma respiratorio juega un papel en otras enfermedades, de carácter agudo, como puede ser la neumonía. Dentro del estudio sobre las neumonías, destaca nuestros estudios sobre el hongo ascomiceto *Pneumocystis jirovecii*, que puede causar una neumonía potencialmente mortal en pacientes inmunocomprometidos^(19,20). En el primer estudio, se sugiere que la evolución del genoma en *Pneumocystis* está bien descrita por la hipótesis de la Reina Roja, según la cual los genes relevantes para las interacciones bióticas muestran tasas aceleradas de evolución, mientras que

el segundo presenta un nuevo ensayo de PCR en tiempo real que utiliza *SYBR Green*, que proporciona una mayor sensibilidad para la detección específica de niveles bajos de *P. jirovecii* el cual, junto a la optimización de un protocolo para purificar y caracterizar las comunidades de bacterias y hongos a partir de tejido pulmonar⁽²¹⁾, permiten sentar las bases para el estudio del microbioma respiratorio en el caso de infecciones por este patógeno.

Trasplante pulmonar

En el caso del trasplante pulmonar, el uso de fármacos inmunosupresores y antibióticos profilácticos o terapéuticos, así como las alteraciones en las condiciones locales facilitan las infecciones de las vías respiratorias inferiores por patógenos oportunistas. Meses después del trasplante, prevalece un estado inflamatorio asociado con un predominio de bacterias típicas de la orofaringe. Se produce una disbiosis que se manifiesta a través de la sobrerrepresentación de Proteobacteria o Firmicutes, ligado a los géneros *Pseudomonas* y *Staphylococcus*, y la familia Burkholderiaceae, que se asocian con una respuesta proinflamatoria, mientras que una sobrerrepresentación de Bacteroidetes, principalmente debido a *Prevotella*, se puede vincular a una remodelación del perfil de expresión génica del huésped. Estos hallazgos sugieren que las interacciones microbioma-huésped influyen en procesos inmunológicos innatos dentro del pulmón trasplantado.

Infecciones del tracto respiratorio y probióticos

El tracto respiratorio superior está compuesto por las fosas nasales, cavidad nasal, cavidad oral, amígdalas, faringe y laringe; y el inferior por la tráquea, bronquios, bronquiolos y alveolos. Las infecciones del tracto respiratorio que afectan a estas estructuras abarcan una variedad de agresiones patogénicas como el resfriado común, la amigdalitis, la faringitis, o la laringitis, la gripe, o el síndrome respiratorio agudo severo, entre otras. La mayoría de estas infecciones agudas son causadas por virus como los rinovirus, virus respiratorio sincitial, adenovirus, coronavirus, virus de la influenza, entre otros, que son la razón más común para que las personas busquen atención médica en el mundo, con una ocurrencia promedio de dos a seis episodios por persona por año tan sólo en el caso de los resfriados comunes. Además, puesto que tales infecciones son en su mayoría de origen vírico, el mal uso y el abuso de antibióticos en estos casos alimenta la crisis de la resistencia a los antibióticos.

Numerosos ensayos clínicos han evaluado la eficacia de los probióticos para prevenir las infecciones del tracto respiratorio. Se cree que los probióticos previenen las infecciones del tracto respiratorio a través de modulación de la inmunidad local y sistémica a través del aumento de i) la actividad fagocítica de los leucocitos, o ii) de la secreción de inmunoglobulinas o iii) de la producción de citoquinas como las interleucinas, el TNF- α o el interferón- α ⁽²²⁾. Por ejemplo, en el

caso de las epidemias anuales de gripe, causadas por los virus de la influenza humana A y B (familia *Orthomyxoviridae*) al replicar en células epiteliales del tracto respiratorio superior e inferior, existen evidencias del llamado eje intestino-pulmonar según el cual sus microbiomas respectivos se comunican y se influyen mutuamente. Según esto, al menos en modelos de roedores infectados con influenza se ha revelado que la ingesta de la cepa probiótica *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1518, e incluso de manera parcial peptidoglicanos purificados de esta cepa, reducían la susceptibilidad a la infección y mejoraban la velocidad de eliminación del virus⁽²³⁾, sugiriéndose un mecanismo por el cual este compuesto podría relacionarse con el reclutamiento de células dendríticas hacia los pulmones. Además, otros estudios con roedores han mostrado un papel del microbioma en la mediación de los efectos del interferón en el tejido pulmonar que puede inducir un ambiente refractario a la replicación temprana del virus de la influenza⁽²⁴⁾. Si bien debemos ser cautelosos a la hora de extrapolar modelos murinos al sistema inmunitario humano, éstas y otras investigaciones parecen mostrar una intrigante interacción entre el microbioma gastrointestinal y el sistema inmunológico pulmonar.

En cuanto a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se sabe que los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), con los que el SARS-CoV-2 se une e invade las células humanas, se expresan no sólo en las vías respiratorias sino también en el epitelio gastrointestinal, y de hecho se detecta ARNm del SARS-CoV-2 en las heces de buena parte de los pacientes, incluso después de que las muestras respiratorias se vuelvan negativas. Estas observaciones plantean la posibilidad de que el microbioma gastrointestinal actúe como variable en la enfermedad. De hecho, estudios que comparan pacientes con COVID-19 con controles sanos así como con pacientes hospitalizados con otras infecciones respiratorias, encuentran alteraciones en el microbioma intestinal de pacientes con COVID-19⁽²⁵⁾, con una asociación entre la severidad de la enfermedad y la presencia oportunista de patógenos como *Actinomyces*, *Enterobacter*, *Rothia*, *Streptococcus* o *Veillonella*, mientras que bacterias butirógenas benéficas como *Faecalibacterium* y *Anaerostipes*, así como de *Bifidobacterium* lo hacían inversamente. Sin embargo, queda por confirmar un papel causal de las alteraciones del microbioma en la gravedad de la COVID-19.

Cualesquiera que sean los beneficios que ofrecen los probióticos, es poco probable que tengan un efecto directo sobre la infección por SARS-CoV-2, pero podrían facilitar una corrección de las perturbaciones del microbioma al inhibir el crecimiento de bacterias oportunistas específicas y facilitar la recuperación de bacterias benéficas. Además, los probióticos podrían impulsar la actividad del sistema inmunitario mediante la comunicación cruzada directa con el sistema inmunitario celular y la reducción de la permea-

bilidad intestinal, uno de los mecanismos propuestos sobre el efecto benéfico de los probióticos en las infecciones del tracto respiratorio⁽²⁶⁾.

Estudios futuros deben apuntar a lograr una comprensión más clara de los mecanismos subyacentes de acción y a entender qué cepas o combinación de cepas probióticas producen la modulación más robusta y fiable del sistema inmunitario, y cuáles son las dosis y los momentos óptimos para la intervención, que podrían permitir el desarrollo de terapias probióticas más efectivas.

Retos y perspectivas del estudio del microbioma respiratorio

Entre los retos del estudio del microbioma respiratorio, se encuentra el de poder definir patrones de normalidad, no sólo para bacterias sino también para virus y hongos. La composición microbiana cambia con las enfermedades, pero el tiempo y la distribución con que lo hacen sólo nos es parcialmente conocida. Asimismo, ante la diversidad de procedimientos de muestreo existentes, sólo existe consenso en que el mejor método depende de las respuestas que se quieran dar a las preguntas formuladas en cada momento. Si a ello sumamos la necesidad de que haya una estandarización de los protocolos, tanto en el muestreo como en el procesamiento de las muestras y la metodología bioinformática, podemos hacernos una idea de lo complicado que resulta alcanzar este objetivo. Otros retos consisten en definir el papel de las interacciones con el sistema inmune del hospedador, o reforzar los análisis basados en el ARN bacteriano, que nos proporciona información adicional sobre viabilidad de las mismas, más allá de los estudios del gen 16S rRNA o incluso los estudios metagenómicos. Todo ello sin olvidar los estudios sobre el papel de virus y hongos sobre la salud respiratoria. Y, por lo que aquí nos concierne, queda por determinar si los probióticos que se dirigen al parénquima pulmonar o bien que restauran las vías respiratorias superiores normales o el microbioma intestinal, pueden producir efectos beneficiosos en las enfermedades respiratorias. La suplementación bacteriana y modulación del microbioma a través de probióticos y equivalentes aún no se han explorado lo suficientemente en enfermedades respiratorias, pero es un campo investigación potencialmente fructífero.

Conflictos de interés

Para la realización de la presente revisión no existen conflictos de interés.

Agradecimientos

Este trabajo ha contado con el apoyo de los proyectos del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2015-65878-R, PDC2022-133415-I00, PLEC2022-009352), Instituto de Salud Carlos III (PMPTA22/00037), Generalitat Valenciana (CIPROM/2021/042), y ha sido cofinanciado por el Fondo Europeo de Ayuda al Desarrollo (FEDER).

Bibliografía

1. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014; 384(9944): 691-702.
2. Dickson RP, Huffnagle GB. The lung microbiome: New principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLoS Pathog*. 2015; 11(7): e1004923.
3. Pu CY, Seshadri M, Manuballa S, et al. The oral microbiome and lung diseases. *Curr Oral Health Rep* 2020; 7: 79-86.
4. Natalini JG, Singh S, Segal LN. The dynamic lung microbiome in health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2022; 16: 1-14.
5. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, Frank I, Yadav A, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(8): 957-63.
6. Pfeiffer S, Herzmann C, Gaede KI, Kovacevic D, Krauss-Etschmann S, Schlöter M. Different responses of the oral, nasal and lung microbiomes to cigarette smoke. *Thorax*. 2022; 77(2): 191-5.
7. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al. Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(10): 1067-75.
8. Millares L, Ferrari R, Gallego M, García-Núñez M, Pérez-Brocal V, Espasa M, et al. Bronchial microbiome of severe COPD patients colonised by *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(7): 1101-11.
9. García-Núñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocal V, Gallego M, et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(12): 4217-23.
10. Millares L, Pérez-Brocal V, Ferrari R, Gallego M, Pomares X, García-Núñez M, et al. Functional Metagenomics of the Bronchial Microbiome in COPD. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0144448.
11. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol*. 2020; 66: 123-8.
12. Millares L, Bermudo G, Pérez-Brocal V, Domingo C, García-Núñez M, Pomares X, et al. The respiratory microbiome in bronchial mucosa and secretions from severe IgE-mediated asthma patients. *BMC Microbiol*. 2017; 17(1): 20.
13. Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40(6): 727-6.
14. Dicker AJ, Lonergan M, Keir HR, Smith AH, Pollock J, Finch S, et al. The sputum microbiome and clinical outcomes in patients with bronchiectasis: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(8): 885-96.
15. Pailhoriès H, Herrmann JL, Velo-Suarez L, Lamoureux C, Beauruelle C, Burgel PR, et al. Antibiotic resistance in chronic respiratory diseases: from susceptibility testing to the resistome. *Eur Respir Rev*. 2022; 31(164): 210259.
16. Molyneux PL, Willis-Owen SAG, Cox MJ, James P, Cowman S, Loevinger M, et al. Host-microbial interactions in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(12): 1640-50.
17. Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, Falkowski NR, Erb-Downward JR, Standiford TJ, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat Microbiol*. 2016; 1(10): 16113.
18. Kitsios GD, Yang H, Yang L, Qin S, Fitch A, Wang XH, et al. Respiratory tract dysbiosis is associated with worse outcomes in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(12): 1666-77.
19. Delaye L, Ruiz-Ruiz S, Calderon E, Tarazona S, Conesa A, Moya A. Evidence of the red-queen hypothesis from accelerated rates of evolution of genes involved in biotic interactions in *Pneumocystis*. *Genome Biol Evol*. 2018; 10(6): 1596-606.
20. Ruiz-Ruiz S, Ponce CA, Pesantes N, Bustamante R, Gatti G, San Martín V, et al. A Real-Time PCR assay for detection of low *Pneumocystis jirovecii* levels. *Front Microbiol*. 2022; 12: 787554.

21. Pérez-Brocail V, Magne F, Ruiz-Ruiz S, Ponce CA, Bustamante R, Martin VS, et al. Optimized DNA extraction and purification method for characterization of bacterial and fungal communities in lung tissue samples. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 17377.
22. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 3(2): CD006895.
23. Belkacem N, Serafini N, Wheeler R, Derrien M, Boucinha L, Couesnon A, et al. *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice. *PLoS One.* 2017; 12(9): e0184976.
24. Bradley KC, Finsterbusch K, Schnepf D, Crotta S, Llorian M, Davidson S, et al. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from Influenza virus infection. *Cell Rep.* 2019; 28(1): 245-56.e4.
25. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159(3): 944-55.e8.
26. Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic. *Front Public Health.* 2020; 8: 186.

Microbioma y probióticos en la EPOC

Eduard Monsó

Instituto de Investigación e Innovación Parc Tàulí, Sabadell.

Correspondencia: emonso@tauli.cat

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):100-103

El microbioma respiratorio

El término microbioma se refiere a todos los microorganismos vivos (bacterias, arqueas y hongos) que conviven en un hábitat concreto, incluyendo sus genomas y los metabolitos que producen. En lo que hace a la especie humana, la flora microbiana se aloja principalmente sobre las superficies mucosas, que en el sistema respiratorio incluyen la orofaringe, el árbol bronquial y el pulmón, y en estas localizaciones los componentes del microbioma respiratorio pueden actuar como comensales, mutualistas o patógenos, dependiendo de su capacidad para generar y/o modular respuestas inflamatorias y/o inmunes hasta niveles capaces de causar enfermedad⁽¹⁾.

La flora bacteriana de la orofaringe se extiende de manera recurrente hacia el tracto respiratorio subglótico por la aspiración periódica de la secreción de la vía respiratoria alta, y esta inmigración microbiana a la vía respiratoria inferior desde la orofaringe es el determinante principal de la composición bacteriana de la flora bronquial y pulmonar, que en el sujeto sano está dominada por filos que se encuentran comúnmente en la orofaringe, como lo son Bacteroides y Firmicutes, con *Prevotella* y *Veillonella* como géneros predominantes^(2,3). Los distintos microambientes locales en la orofaringe, los bronquios y el pulmón, sin embargo, modifican los microbiomas que se alojan en estos territorios, lo que justifica su consideración como compartimientos respiratorios distintos, en lo que se refiere hace a su flora bacteriana⁽⁴⁾.

Características del microbioma en la EPOC

En el paciente con EPOC, la flora de la vía respiratoria inferior evoluciona hacia una composición bacteriana diferente de la observada en la vía respiratoria superior. El

microbioma bronquial presenta un aumento en la abundancia relativa de Proteobacteria, paralelo a una disminución en las abundancias relativas de Bacteroidetes y Firmicutes, siendo *Prevotella* y *Veillonella* los principales géneros a los que afecta esta disminución⁽⁴⁾. Asimismo, cuando la enfermedad aumenta su severidad la diversidad del microbioma bronquial disminuye respecto a la propia del sujeto sano o del paciente con EPOC leve o moderada. La flora bronquial evoluciona así hacia una dominancia de géneros específicos que manifiestan una abundancia relativa que a menudo duplica la observada en el resto de bacterias, siendo *Pseudomonas* el género que alcanza más frecuentemente esta dominancia^(5,6). El conocimiento actual sugiere que el microbioma respiratorio juega un papel en la patobiología de la EPOC⁽⁷⁾, aunque la información sobre los mecanismos que determinan la relación entre la composición microbiana y los patrones clínicos de la EPOC es aún muy limitada. El comprender el papel del microbioma en la historia natural de la EPOC requiere además conocer la producción de metabolitos por la flora residente, como posibles mecanismos de interés clínico.

En estabilidad clínica, Bouquet *et al.* evaluaron la presencia microbiana en secreciones bronquiales del paciente con EPOC utilizando para ello muestras de esputo obtenidas de una cohorte de pacientes⁽⁸⁾, encontrando *Prevotella*, *Veillonella*, *Haemophilus* y *Streptococcus* como los géneros más prevalentes, y estando los microbiomas en los que el género *Prevotella* era el predominante asociados a una mayor diversidad bacteriana. En su estudio, tanto la abundancia de *Prevotella* como la de *Veillonella* se relacionaron con una baja frecuencia de exacerbación en la evolución posterior del paciente, lo que sugiere que el predominio de estos géneros en las secreciones bronquiales estaría asociado con perío-

dos más prolongados de estabilidad. Más recientemente, Wang *et al.* abordaron el tema en un análisis longitudinal de más de quinientos pacientes con EPOC⁽⁹⁾, observando que cuando el microbioma bronquial estaba más equilibrado en su composición los niveles de interleuquina-1 y factor de necrosis tumoral- α eran inferiores. Su estudio objetivó también que en los pacientes con EPOC y eosinofilia bronquial, que representaban un quince por ciento de la población estudiada, el microbioma bronquial mostraba mayoritariamente alta diversidad, con enriquecimiento relativo en más de 30 géneros de las familias *Granulicatella*, *Campylobacter*, *Gemellaceae* y *Capnocytophaga*. Así, estos estudios evidencian que los pacientes con EPOC, cuando conservan un microbioma más diverso que incluye *Veillonella* y *Prevotella*, y en ausencia de dominancias bacterianas, presentan un perfil inflamatorio local específico, con una baja concentración de los marcadores frecuentemente asociados a sintomatología respiratoria y exacerbación.

Exacerbación de la EPOC

En la exacerbación de la EPOC la sobrerrepresentación de géneros bacterianos específicos tiene un papel significativo en el aumento de biomarcadores de inflamación bronquial y en la aparición de síntomas. Ghebre *et al.*⁽¹⁰⁾ observaron en un estudio inicial que el predominio de Proteobacterias en las secreciones bronquiales se asociaba con inflamación neutrofílica y niveles elevados tanto de la interleuquina-1 β como de los factores de necrosis tumoral y de crecimiento del endotelio vascular; mientras que una mayor abundancia relativa de Bacteroidetes se relacionaba con inflamación eosinofílica y un aumento en los niveles de los mediadores Th2. Estos investigadores también observaron que una mayor proporción de Actinobacteria y/o Firmicutes en la flora bronquial se asociaba a niveles más altos de mediadores Th1. Estos resultados sugieren que perfiles microbianos específicos característicos pueden modular la respuesta inflamatoria local en la exacerbación de la EPOC. Haldar *et al.* utilizaron PCR cuantitativa en tiempo real para abordar esta misma hipótesis⁽¹¹⁾, examinando la abundancia de Proteobacteria y Firmicutes en muestras de esputo recuperadas durante períodos de exacerbación. En su estudio una mayor presencia de Gammaproteobacteria se asociaba a un nivel más elevado de interleuquina-1 bronquial, y este patrón iba paralelo con el aumento de los niveles de proteína C reactiva en sangre y de una disminución significativa de la función pulmonar. En los pacientes en esa situación tanto el perfil del microbioma como el nivel elevado de los biomarcadores inflamatorios se normalizaron después del tratamiento antibiótico del episodio agudo.

Microbioma respiratorio y supervivencia

Mantener la diversidad microbiana en las secreciones bronquiales tiene importancia para la supervivencia de los

pacientes con EPOC. Leitaó *et al.*⁽¹²⁾ observaron que los pacientes con mayor diversidad microbiana en las secreciones bronquiales durante la exacerbación tenían una menor mortalidad a largo plazo. En su estudio, algunos géneros específicos impulsaban este efecto, con *Veillonella* como principal género asociado con una alta supervivencia al año. Resultados similares también han sido comunicados por Dicker *et al.*⁽¹³⁾, quienes observaron una mayor frecuencia de exacerbación en los años siguientes y una mayor mortalidad en los pacientes que mostraban una baja diversidad microbiana al ingresar por una exacerbación, en muchos casos asociada a dominancia del género *Haemophilus* en las secreciones bronquiales. En general, estos estudios apoyan la hipótesis de que los pacientes que conservan la diversidad del microbioma bronquial cuando ingresan por una exacerbación pueden tener una mejor supervivencia a medio plazo.

Intervenciones sobre el microbioma humano por vía oral

Las intervenciones dirigidas a la salud orofaríngea han mostrado un efecto colateral sobre la EPOC. Sundh *et al.*, en un ensayo aleatorizado que evaluó el efecto de la limpieza dental en la evolución de la EPOC demostraron un efecto positivo de esta intervención sobre la aparición de exacerbaciones⁽¹⁴⁾. En su estudio se planteó la hipótesis de que este efecto podría estar mediado por cambios en el microbioma orofaríngeo, pero los investigadores no encontraron modificaciones significativas en la composición microbiana de la placa dental después de la intervención, y la hipótesis no pudo ser confirmada. Pragman *et al.* siguieron un enfoque similar usando clorhexidina y observaron que la clorhexidina fue capaz de modificar la diversidad de los microbiomas tanto oral como bronquial, y los pacientes tratados mostraron una mejora significativa en su calidad de vida, medida mediante el Cuestionario Respiratorio de Saint Georges⁽¹⁵⁾. A pesar de que es necesario considerar estos estudios como no concluyentes, sugieren que es posible lograr una mejora en la EPOC a través de la inducción de cambios en el microbioma bronquial utilizando intervenciones simples sobre la limpieza bucal.

Los estudios de la composición microbiana intestinal han demostrado que géneros específicos pueden asociarse con un deterioro funcional progresivo en la EPOC. Un número creciente de trabajos indican que los cambios en la composición microbiana intestinal pueden modificar las respuestas inflamatorias e inmunitarias sistémicas, con capacidad para influir en el sistema respiratorio. Esta relación estaría mediada por el paso de mediadores microbianos, ya sean metabolitos bacterianos o citoquinas generadas en la mucosa intestinal, al torrente sanguíneo y a través de él al pulmón. La mayoría de los estudios de intervención realizados en este ámbito han intentado modificar un número limitado de cepas bacterianas del microbioma intestinal,

utilizando probióticos o prebióticos, para lograr un efecto beneficioso con la intervención.

Los probióticos son microorganismos vivos que pueden tener un efecto positivo en la salud humana a través de un cambio en la composición del microbioma intestinal, y su principal vía de administración es la oral, ya sea con productos lácteos suplementados con bacterias vivas o administrando directamente los propios microorganismos. Los géneros bacterianos más utilizados en esta suplementación han sido *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*. Es posible determinar también un cambio en la flora microbiana intestinal con el uso de prebióticos, ingredientes alimentarios no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o más bacterias potencialmente beneficiosas en el intestino. En este contexto, la combinación de la administración oral de probióticos y prebióticos, pueden sumar o multiplicar sus efectos.

Una parte de los pacientes con EPOC presenta hiperreactividad bronquial y los estudios realizados en modelos animales de asma han aportado información útil sobre el subtipo de pacientes que muestra estas características. Se ha examinado el efecto sobre el asma alérgica de seis cepas bacterianas de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, encontrando que el tratamiento oral con *Bifidobacterium* breve era eficaz para reducir la respuesta alérgica, con una disminución tanto de la inflamación pulmonar como de la respuesta a metacolina⁽¹⁶⁾. En esta misma línea, se ha evaluado el efecto terapéutico del tratamiento oral a largo plazo con *B. breve* y *Lactobacillus rhamnosus* sobre esta misma respuesta inflamatoria, utilizando budesonida como comparador. *L. rhamnosus* se ha mostrado capaz de reducir la resistencia pulmonar al mismo nivel que el fármaco, siendo ambas cepas bacterianas tan eficaces como el corticosteroide para reducir la respuesta celular inflamatoria. Así, estas bacterias parecen tener propiedades antiinflamatorias potencialmente beneficiosas en el tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas.

Al evaluar la modulación indirecta del microbioma a través de la dieta, la mayoría de investigaciones se han centrado en la fibra alimentaria, y se han identificado asociaciones entre dietas bajas en fibra y la prevalencia de enfermedades pulmonares obstructivas en humanos, con resultados paralelos a los obtenidos en estudios que muestran que las dietas mediterráneas con alto contenido de fibra se asocian con una menor incidencia de asma⁽¹⁷⁾. Las fibras dietéticas son carbohidratos complejos conformados por componentes solubles e insolubles que el cuerpo no puede digerir y que actúan como fuente de nutrición para las bacterias intestinales. Las formas solubles pueden ser fermentadas por ciertas especies y dar lugar a productos fisiológicamente activos como los ácidos grasos de cadena corta, que pueden diseminarse sistémicamente, y actuar como moléculas antiinflamatorias que reducen la quimio-

taxis y la adherencia en las células inmunitarias, al tiempo que facilitan la liberación de citoquinas, con un efecto antiinflamatorio en el huésped⁽¹⁸⁾. El uso de dietas ricas en fibra en un modelo animal de la EPOC ha demostrado ser capaz de minimizar la respuesta inflamatoria y los cambios patológicos asociados a la progresión del enfisema⁽¹⁹⁾. Así, todos estos estudios apoyan la hipótesis de que el microbioma intestinal es capaz de influir en la salud pulmonar a través de cambios sistémicos inducidos por metabolitos microbianos, mecanismo que se vería favorecido por dietas con alto contenido de fibra.

Efecto sobre el microbioma del tratamiento de la exacerbación de la EPOC

Durante las exacerbaciones de la EPOC el microbioma bronquial se modifica hacia una flora con predominio de Proteobacteria y de géneros que incluyen bacterias potencialmente patógenas como son *Haemophilus* y *Moraxella*. El tratamiento de las exacerbaciones modifica adicionalmente la composición del microbioma bronquial cuando incluye antibióticos, y determina una disminución de la abundancia relativa de Proteobacterias, con un efecto colateral de descenso de la diversidad microbiana, efectos que no se observan en las exacerbaciones tratadas únicamente con corticoides sistémicos. Los cambios del microbioma en las exacerbaciones tratadas con antibióticos aún se observan tres meses después del episodio, y pueden persistir incluso más tiempo. De hecho, los pacientes con EPOC y exacerbaciones frecuentes, considerando como tales los que presentan dos o más episodios anuales que requieren tratamiento específico, muestran diferencias significativas en su microbioma respiratorio incluso durante sus períodos de estabilidad, con persistencia de patrones alejados tanto de la normalidad como de la flora observada en la EPOC ligera i moderada en situación de estabilidad. Estas modificaciones, que por sus características pueden denominarse disbiosis, se caracterizan por una diversidad microbiana baja y el predominio de algunos géneros del filo Proteobacteria, como es *Pseudomonas*, que llegan a alcanzar dominancia sobre el resto de la flora bacteriana presente⁽⁶⁾.

Huang *et al.* han demostrado que con el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC con esteroides sistémicos se preserva la diversidad microbiana, cuando se evitan los antibióticos⁽²⁰⁾, lo que potencialmente podría tener un efecto beneficioso, al mantener una flora más próxima a la observada en el sujeto sano o el paciente con EPOC ligera/moderada. Una selección precisa de los medicamentos utilizados para las exacerbaciones de la EPOC debe considerar el evitar el uso excesivo de antibióticos, de manera que sean utilizados en los pacientes que alcanzarán un beneficio con el tratamiento, abordaje que facilitará el mantenimiento de la diversidad de la flora bronquial en una mayor proporción de los pacientes.

Agradecimientos

La preparación de este texto se ha financiado parcialmente por el Instituto de Salud Carlos III – Fondo de Investigación Sanitaria PI18/00934 y por la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca – AGAUR.

Bibliografía

1. Dima E, Kyriakoudi A, Kaponi M, et al. The lung microbiome dynamics between stability and exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Current perspectives. *Respir Med.* 2019; 157: 1-6.
2. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 957-63.
3. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio.* 2015; 6: e0037-15.
4. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12: 821-30.
5. Garcia-Núñez M, Millares L, Pomares X, et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2014; 52: 4217-23.
6. Millares L, Pascual S, Montón C, et al. Relationship between the respiratory microbiome and the severity of airflow limitation, history of exacerbations and circulating eosinophils in COPD patients. *BMC Pulm Med.* 2019; 19: 112.
7. Ditz B, Christenson S, Rossen J, et al. Sputum microbiome profiling in COPD: beyond singular pathogen detection. *Thorax.* 2020; 75: 338-44.
8. Bouquet Bouquet J, Tabor DE, Silver JS, et al. Microbial burden and viral exacerbations in a longitudinal multicenter COPD cohort. *Respir Res.* 2020; 21: 77.
9. Wang Z, Locantore N, Haldar K, et al. Inflammatory endotype- associated airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease clinical stability and exacerbations. A multicohort longitudinal analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203: 1488-502.
10. Ghebre MA, Pang PH, Diver S, et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141: 2027-36.
11. Haldar K, Bafadhel M, Lau K, et al. Microbiome balance in sputum determined by PCR stratifies COPD exacerbations and shows potential for selective use of antibiotics. *PLoS One.* 2017; 12: e0182833.
12. Leitao Filho FS, Alotaibi NM, Ngan D, et al. Sputum microbiome is associated with 1-year mortality after chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199: 1205-13.
13. Dicker AJ, Huang JTJ, Lonergan M, et al. The sputum microbiome, airway inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147: 158-67.
14. Sundh J, Tanash H, Arian R, et al. Advanced dental cleaning is associated with reduced risk of COPD exacerbations. A randomized controlled trial. *Int J COPD.* 2021; 16: 3203-15.
15. Pragman AA, Fieberg AM, Reilly CS, Wendt C. Chlorhexidine oral rinsed for symptomatic COPD: a randomised, blind, placebo-controlled preliminary study. *BMJ Open.* 2021; 11(12): e50271.
16. Hougee S, Vriesema AJM, Wijering SC, et al. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 151: 107-17.
17. Huffnagle GB. Increase in dietary fiber dampens allergic responses in the lung. *Nat Med.* 2014; 20: 120-1.
18. Li N, Dai Z, Wang Z, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2021; 22: 274.
19. Jang YO, Kim OH, Kim SJ, et al. High-fiber diets attenuate emphysema development via modulation of gut microbiota and metabolism. *Sci Rep.* 2021; 11: 7008.
20. Huang YJ, Sethi S, Murphy T, Nariya S, Boushey HA, Lynch SV. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2014; 52: 2813.

Microbiota y probióticos en asma

Alicia Padilla Galo

Responsable Unidad de Asma. Hospital Costa del Sol. Marbella.

Correspondencia: aliciapadillagalo@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):104-110

Definiciones

- **Microbioma:** genomas colectivos de todos los microorganismos asociados con el cuerpo humano.
- **Microbiota:** microorganismos (bacterias, virus, hongos, protozoos) del cuerpo humano.
- **Disbiosis:** desequilibrio de la comunidad microbiana y pérdida de diversidad microbiana.
- **Gen 16S rRNA:** componente de la subunidad 30S de los ribosomas procarióticos que se utiliza para la clasificación bacteriana.
- **Secuenciación de próxima generación:** tecnología de alto rendimiento que permite una secuenciación rápida de ADN en paralelo.
- **Eje intestino-pulmón:** vía de comunicación bidireccional entre el intestino y el pulmón.
- **Prebióticos:** ingredientes del alimento, no digeribles, que a través de su metabolismo selectivo en el tracto gastrointestinal, pueden ejercer un efecto beneficioso; es decir, son hidratos de carbono y fibras que no se digieren y son fermentados por los microorganismos del tracto gastrointestinal.
- **Probióticos:** microorganismos vivos que resisten la digestión normal, de modo que llegan vivos al colon, y que cuando se administran en cantidades adecuadas ofrecen un beneficio para la salud del huésped, es decir, tiene un efecto promotor de la salud.
- **Simbiótico:** es una combinación de prebióticos y probióticos.

Introducción

El asma se caracteriza por ser una enfermedad con inflamación crónica de la vía aérea⁽¹⁾. Los principales objetivos del

tratamiento del asma son aliviar los síntomas, reducir el riesgo de exacerbaciones y minimizar los efectos adversos a largo plazo de los medicamentos. La heterogeneidad del asma no se limita a diversos fenotipos clínicos; también se manifiesta con diferentes microbiomas de las vías respiratorias. Así, el desarrollo del asma está influenciado por factores ambientales y otros factores exógenos que actúan en sinergia con la predisposición genética y dan forma al microbioma pulmonar, especialmente durante el nacimiento y en los primeros años de vida. La composición microbiana del pulmón sano se caracteriza por una prevalencia de bacterias pertenecientes a los filos *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Firmicutes*. Sin embargo, las infecciones respiratorias virales están asociadas con una abundancia de proteobacterias de los géneros *Haemophilus* y *Moraxella* en niños pequeños y adultos asmáticos. Esta disbiosis (reemplazo del microbioma sano por uno anómalo) puede conducir a la colonización de bacterias patológicas que, a su vez, apoya la activación de las vías inflamatorias y contribuye a la broncoconstricción, la hiperreactividad bronquial y la progresión de la enfermedad pulmonar⁽²⁾.

Además, otros factores exógenos pueden afectar la composición de la microbiota pulmonar natural de manera positiva (ambiente agrícola)⁽³⁾ o negativa (alérgenos, contaminantes del aire)⁽⁴⁾.

Asimismo, fármacos como los antibióticos, corticosteroides y antiulcerosos dañan gravemente la microbiota intestinal y pulmonar, y la disbiosis resultante y la diversidad microbiana reducida desregulan esta conexión bidireccional a través del eje intestino-pulmón, lo que conduce a hipersensibilidad e hiperreactividad a los alérgenos respiratorios y alimentarios⁽⁵⁾. Todo esto constituye la premisa del uso de probióticos para modular la respuesta inmune para res-

taurar la microbiota y el equilibrio inmunológico, pero los resultados de los estudios en humanos aún no respaldan su eficacia en la prevención o el tratamiento del asma, pero eso se analizará más detenidamente a lo largo de esta revisión.

El microbioma del pulmón humano

El Proyecto Microbioma Humano se inició para estudiar la función y la diversidad del microbioma humano sano. Suponiendo que el pulmón es estéril, las muestras de tejido pulmonar de participantes sanos no se incluyeron en este proyecto. El uso de la secuenciación de próxima generación (NGS), que se basa en la secuenciación y el análisis del ARN ribosómico 16S bacteriano, en lugar de las técnicas tradicionales de aislamiento de cultivos, modernizó este campo de la microbiología y condujo a la detección de comunidades bacterianas en vías respiratorias inferiores sanas⁽⁶⁾. La primera aplicación de NGS en muestras de las vías respiratorias inferiores comparó la composición de la microbiota pulmonar de adultos y niños sanos y asmáticos y se evidenció que las bacterias del phylum *Bacteroidetes*, y en particular la especie *Prevotella*, eran más comunes en sujetos sanos que en asmáticos. Estos microorganismos pertenecen al grupo de bacterias anaerobias gramnegativas que no son fáciles de cultivar. Otros estudios documentaron que también los filos *Firmicutes* (especie *Streptococcus*), *Proteobacteria* (especie *Acinetobacter*) y *Actinobacteria* (especie *Corynebacterium*) son más abundantes en los pulmones de individuos sanos. Estos filos bacterianos también están presentes y son abundantes en individuos asmáticos, pero parece existir un desplazamiento hacia ciertos géneros dentro de estos filos que podrían generar una disbiosis.

Por otro lado, la colonización del pulmón humano por microorganismos está estrechamente relacionada con su anatomía y función fisiológica. Los microorganismos respiratorios que ingresan a la cavidad oral llegan al pulmón suspendidos en el aire o en micropartículas. Las vías respiratorias superiores están recubiertas de epitelio respiratorio cilíndrico cubierto por una película mucosa. La fluctuación constante del fluido mucoso y el flujo de aire determinan el equilibrio entre la inmigración y la eliminación microbiana. La eliminación de microorganismos está respaldada por micromovimientos mucociliares y la tos, todos ellos influenciados por el estado inmunitario del huésped. Con la transición del tracto respiratorio superior al inferior, los gradientes de presión y temperatura cambian y pueden favorecer el crecimiento bacteriano de algunas comunidades bacterianas al crear zonas anaeróbicas. Las unidades pulmonares más pequeñas, los alvéolos al final del árbol bronquial, se componen de neumocitos de tipo I, una fina capa de células epiteliales escamosas y neumocitos de tipo II que producen un agente tensioactivo pulmonar. El surfactante consiste en fosfolípidos (90%) y proteínas como las proteínas surfactantes A a D, con un papel innato importante en la eliminación de bacterias y virus.

Se ha propuesto que la principal fuente de colonización de las vías respiratorias inferiores es el microbioma residente de las vías respiratorias superiores. También parece plausible que las bacterias puedan llegar a las vías respiratorias inferiores a través de la microaspiración de las secreciones orofaríngeas y, en menor medida, a través de la inhalación directa. No solo la orofaringe sino también la nasofaringe se describe como una fuente de microorganismos aspirados, especialmente en niños con una mayor producción de secreciones nasales. Estos hallazgos en conjunto respaldan un modelo ecológico en el que la composición del microbioma respiratorio está determinada por varios factores:

- 1) la inmigración microbiana por microaspiración de las vías respiratorias superiores junto con la eliminación microbiana a través de la tos;
- 2) aclaramiento mucociliar;
- 3) inmunidad innata y adaptativa del huésped; y
- 4) condiciones de crecimiento bacteriano tales como pH, tensión de oxígeno, concentración de nutrientes y presencia de células inflamatorias.

En individuos sanos, se ha observado una baja densidad y renovación continua del microbioma pulmonar con baja tasa de replicación bacteriana. Las condiciones que favorecen una mayor replicación y persistencia de ciertas especies bacterianas podrían inducir un desequilibrio o disbiosis del microbioma pulmonar, lo que podría estar relacionado con el desarrollo de asma⁽⁵⁾.

El microbioma de las vías respiratorias en niños: influencia en el desarrollo del asma

La colonización de las vías respiratorias superiores comienza muy pronto, ya que los aspirados traqueales de los recién nacidos tomados solo varias horas después del nacimiento mostraron que los filos predominantes eran *Firmicutes* y *Proteobacteria*, además de *Actinobacteria* y *Bacteroidetes*⁽⁷⁾. Es de interés que el desarrollo del microbioma respiratorio residente depende en gran medida de la exposición en las primeras horas y del entorno durante los siguientes 4 a 5 meses. También se observó una fuerte asociación entre asma infantil e infecciones respiratorias, principalmente inducidas por el rinovirus humano y el virus respiratorio sincitial, lo que conlleva espectros microbianos alterados.

El microbioma de las vías respiratorias superiores es accesible incluso en bebés y se ha investigado en muchos estudios en el contexto del desarrollo del asma o fenotipos de asma ya establecidos en niños, en particular, ya que la microbiota de las vías respiratorias superiores parece ser el principal contribuyente a la composición de las vías respiratorias inferiores⁽⁸⁾. A este respecto, las muestras de secreciones nasales de niños asmáticos de 6 a 17 años de edad mostraron una composición de microbiota distinta dominada por el género *Moraxella* que se asoció con un mayor riesgo de exacerbación y activación de eosinófilos⁽⁹⁾. En el mismo estudio, las pruebas in vitro con

Moraxella catarrhalis revelaron que esta bacteria es capaz de inducir daño epitelial y expresión de citoquinas inflamatorias (IL-33, IL-8).

Recientemente se ha analizado la relación entre el microbioma nasofaríngeo, la aparición de infecciones respiratorias agudas y la sensibilización alérgica temprana en 244 lactantes a través de sus primeros 5 años de vida⁽¹⁰⁾. Los géneros bacterianos dominantes en los primeros 2 años de vida de estos niños estaban compuestos por los géneros *Moraxella*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Alloiococcus*, *Haemophilus* y *Staphylococcus*, todos pertenecientes a uno de los filos *Firmicutes*, *Proteobacteria* o *Actinobacteria*. La enfermedad de las vías respiratorias bajas a esta edad se asoció positivamente con *Moraxella*, *Streptococcus* y *Haemophilus*, mientras que se observó una correlación negativa con *Corynebacterium*, *Alloiococcus* y *Staphylococcus*. Especialmente, *Moraxella* asociada a enfermedades respiratorias parece ser capaz de desestabilizar el equilibrio respiratorio bacteriano mediante la producción de biopelículas que mejoran la supervivencia conjunta de patógenos como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Además, se demostró que en niños con sensibilización alérgica temprana, la colonización de las vías respiratorias superiores con *Moraxella*, *Streptococcus* y *Haemophilus* aumentó el riesgo de sibilancias crónicas a los 5 años de edad. Esto va en la misma línea de estudios previos, que sugieren que un microbioma nasofaríngeo disbiótico parece estar asociado con la frecuencia de infecciones virales recurrentes y el desarrollo de asma muy temprano en la vida. En este sentido, no debe subestimarse el papel de los factores ambientales en el proceso de colonización de las vías respiratorias. La comparación del microbioma del tracto respiratorio superior de los niños que viven en una granja y los niños que no viven en una granja reveló una mayor abundancia de especies de *Moraxella* en ambos grupos, pero la asociación del asma con la colonización de *Moraxella* se restringió a los niños que no viven en una granja que están expuestos a una diversidad mucho menor de microorganismos⁽¹¹⁾.

En resumen, estos hallazgos sugieren una ventana de oportunidad para manipular la microbiota de las vías respiratorias superiores y, por lo tanto, el sistema inmunitario, para prevenir el desarrollo de asma en los niños, aunque los mecanismos subyacentes no se conocen por completo.

El microbioma pulmonar asociado con asma y atopia en adultos

El microbioma respiratorio en adultos con asma tiene una diversidad bacteriana más baja en comparación con sujetos sanos y mayor cuantía, y ambos se correlacionan con la gravedad del asma⁽¹²⁾. Varios grupos de trabajo han demostrado una mayor abundancia del filo *Proteobacteria* y, en particular, del género *Haemophilus* en asmáticos. Además, Huang *et al.* encontraron que un mayor número de *Proteobacteria* estaba relacionada con un menor control del asma y con las

exacerbaciones del asma⁽¹³⁾. Especialmente, el aumento de *Haemophilus* y *Moraxella*, ambos pertenecientes a la clase de *Gammaproteobacteria*, se asoció con obstrucción grave y neutrofilia de las vías respiratorias⁽¹⁴⁾. Es importante señalar que la mayoría de los estudios mecánicos sobre la influencia del microbioma de las vías respiratorias en el desarrollo del asma se han realizado en modelos murinos⁽¹⁵⁾.

Durack *et al.* investigaron si un estado atópico podría correlacionarse con alteraciones en el microbioma de las vías respiratorias comparando pacientes con asma atópica leve, pacientes atópicos sin asma y controles sanos no atópicos⁽¹⁶⁾. En general, los pacientes con inflamación pulmonar asociada a T2 alta mostraron una diversidad bacteriana más baja en las vías respiratorias. Las proteobacterias, con los géneros *Haemophilus* y *Neisseria*, aumentaron nuevamente en los asmáticos, pero también se detectaron los géneros *Fusobacterium* y *Porphyromonas*, que se han correlacionado con la hiperreactividad bronquial⁽¹⁷⁾. Además, las bacterias de la familia *Lactobacillaceae*, que parecen ser importantes para el desarrollo de células T reguladoras, estaban disminuidas. La disbiosis bacteriana asociada con atopia, pero no con asma, incluía miembros de *Pasteurellaceae*, con especies *Aggregatibacter*, pero también *Prevotella* ssp. de *Bacteroidetes* y *Corynebacterium* de *Actinobacteria*. Estos datos indican una superposición taxonómica bacteriana con subconjuntos que parecen ser característicos solo de la atopia, lo que lleva a la especulación de que, en individuos sensibilizados a alérgenos, el entorno de la mucosa pulmonar permite la colonización de microbiota diferente en comparación con sujetos no sensibilizados.

Además, ciertos taxones bacterianos de las vías respiratorias podrían influir potencialmente sobre la inmunidad. Por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* aumentan la producción de IL-8; *Staphylococcus aureus* altera la inmunología de la mucosa de las vías respiratorias mediante la liberación de IL-33 del epitelio respiratorio y activa las células ILC2 y Th2, la desgranulación de los mastocitos, la activación de las células B y la formación de IgE, y la estimulación de los eosinófilos que favorece el daño epitelial; y las proteobacterias se asocian con la expresión epitelial de genes Th17 relacionados con la inflamación y se correlacionan negativamente con los eosinófilos bronquiales⁽¹⁸⁾.

Así, los cambios más comunes en la microbiota pulmonar en asmáticos se relacionan con una disbiosis que favorece las condiciones de crecimiento de *Proteobacteria*, en particular de los géneros *Moraxella* y *Haemophilus*, lo que puede conducir a la activación de vías inflamatorias T2 y contribuir a la broncoconstricción y la hiperreactividad bronquial.

El eje intestino-pulmón

El papel del microbioma intestinal en la patogenia del asma ha sido ampliamente estudiado y revisado en las últimas décadas⁽¹⁹⁾. Esto se ve facilitado por el acceso no invasivo a muestras que contienen una alta biomasa bacteriana.

Por el contrario, la densidad microbiana en el pulmón es mucho menor, ya que el pulmón humano alberga alrededor de $2,2 \times 10^3$ genomas bacterianos por cm^2 , que es un factor de 10^2 menos que en el intestino⁽¹⁵⁾. En los últimos años, diversos estudios han demostrado que existe una relación entre la microbiota intestinal y el pulmón, y esta conexión descrita como eje intestino-pulmón parece ser bidireccional. Y del mismo modo parece que la administración oral de algunos probióticos, especialmente *Lactobacilli*, podría promover la salud respiratoria a través del eje intestino-pulmón. Aunque los mecanismos exactos por los cuales *Lactobacillus enterica* actúa sobre la inmunidad pulmonar a través del eje intestino-pulmón no se conocen completamente, hay varios aspectos principales:

- La migración de citoquinas y células inmunitarias activadas desde los ganglios linfáticos mesentéricos y la lámina propia intestinal al pulmón a través de la circulación.
- Algunas citocinas endocrinas (como TNF- α , IL-6) pueden migrar al tejido pulmonar a través de la circulación y luego alterar el entorno inmunitario del pulmón.
- Los ácidos grasos de cadena corta afectan la hematopoyesis de la médula ósea y promueven la conversión de macrófagos y progenitores de las células dendríticas en monocitos, que alcanzan el tejido pulmonar y se diferencian en macrófagos antiinflamatorios activados alternativamente (MAA); Los MAA inhiben la producción de quimiocinas CXCL1, lo que conduce a una reducción del reclutamiento de neutrófilos en el tejido pulmonar.
- En la luz intestinal, los lactobacilos o sus componentes y la producción de metabolitos (como ácidos grasos de cadena corta) son absorbidos por las células epiteliales intestinales y luego penetran en el pulmón a través de la circulación. Los lactobacilos o sus componentes de la luz intestinal también pueden alcanzar los pulmones directamente a través de la microrrespiración o por reflujo esofágico⁽²⁰⁾.

El papel del eje intestino-pulmón en el microbioma de las vías respiratorias y el asma

Varios estudios han relacionado una disbiosis del microbioma intestinal en una etapa temprana de la vida con un mayor riesgo de desarrollar asma más adelante en la vida. Los niños que desarrollaron asma en la edad escolar mostraron una menor diversidad de microbiomas intestinales hasta el mes de edad, en comparación con los niños no asmáticos. La colonización por la especie *Clostridium difficile* (phylum *Firmicutes*) al mes de edad se asoció con sibilancias y asma a los 6 o 7 años. Otro estudio analizó el microbioma intestinal de bebés con riesgo de asma en los primeros 100 días de vida y descubrió que la abundancia relativa de los géneros *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* (phylum *Firmicutes*) y *Rothia* (phylum *Actinobacteria*) disminuyó significativamente en estos niños. Esta disbiosis bacteriana del microbioma

intestinal se confirmó en otro estudio realizado por el mismo grupo de autores, que mostró que los cambios opuestos en la abundancia relativa de *Lachnospira* y *Clostridium neonatale* en los primeros 3 meses de vida se asociaron con el desarrollo de asma en la edad preescolar. En un enfoque reciente basado en la metabolómica, se compararon muestras de heces de niños de 4 a 7 años con asma con niños sanos, centrándose en los metabolitos intestinales como los aminoácidos o el butirato⁽²¹⁾. La clasificación taxonómica mostró que entre las bacterias intestinales, los filos *Firmicutes* (67,8%), *Actinobacteria* (20,7%) y *Bacteroidetes* (8,4%) representaron el 97% de todas las secuencias analizadas. Los niños con asma presentaron una abundancia significativamente menor de los géneros *Faecalibacterium* y *Roseburia* (phylum *Firmicutes*), mientras que los géneros *Enterococcus* y *Clostridium* (phylum *Firmicutes*) aumentaron en comparación con los controles sanos. La disbiosis bacteriana dentro del filo *Firmicutes*, que era significativamente menor en niños con asma, podría estar relacionada con un mayor riesgo de asma. Por lo tanto, considerando el riesgo de asma, parece que puede existir una relación con el microbioma pulmonar e intestinal. Además existe un periodo ventana para el establecimiento del microbioma, la diversidad y la riqueza de las bacterias y los efectos de las bacterias en el sistema inmunitario, y cada vez hay más pruebas de que existe una interrelación entre el intestino y el pulmón, el llamado eje intestino-pulmón, y se ha destacado su importancia para el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria⁽²²⁾. Los mecanismos por los cuales la microbiota intestinal influye en la microbiota pulmonar y viceversa no se comprenden completamente, pero parece que las enfermedades intestinales y respiratorias muestran cambios patológicos superpuestos y podría ocurrir un cambio de inflamación intestinal a inflamación pulmonar. Por lo tanto, las alteraciones en este intercambio bidireccional están relacionadas con una mayor aparición de enfermedades de las vías respiratorias como el asma⁽⁵⁾.

Hipótesis de la higiene

El estudio fundamental que relaciona la exposición microbiana con la tendencia a desarrollar enfermedades alérgicas fue realizado por el epidemiólogo británico, el profesor David Strachan, hace más de 30 años. La teoría que propuso es hoy en día ampliamente conocida como la “hipótesis de la higiene”⁽³⁾. Según la teoría, la reducida exposición a las bacterias ambientales en los primeros años de vida, incluido el nacimiento por cesárea, la alimentación con biberón, el crecimiento en la ciudad, menos familias con pocos miembros, contactos sociales reducidos y menos infecciones debido a las vacunas, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar alergias y asma en el futuro. El pensamiento mecanicista derivado de la hipótesis de la higiene es que las exposiciones microbianas durante la etapa perinatal influyen en el establecimiento de la microbiota intestinal de un niño. Las altera-

ciones microbianas, es decir, la disbiosis, impulsadas por estos factores “higiénicos”, que actúan afectando el desarrollo y las respuestas inmunes del bebé, están causalmente relacionadas con el aumento de los riesgos de enfermedades alérgicas. De acuerdo con esta hipótesis, los estudios han demostrado que los niños que crecen en países desarrollados o en áreas urbanas, donde las alergias son más frecuentes, albergan una microbiota intestinal diferente en comparación con los niños que crecen en países subdesarrollados o en campos agrícolas, donde las alergias son relativamente raras. Además, las diferencias filogenéticas en la microbiota doméstica en los primeros años de vida se asociaron con un riesgo posterior de asma infantil. Se ha demostrado que la microbiota interior similar a la de una granja protege a los niños que viven en hogares que no son granjas del desarrollo de asma⁽²³⁾.

¿Qué son los probióticos?

Los probióticos se definen como “microorganismos vivos que confieren un efecto beneficioso sobre el huésped cuando se administran de forma adecuada”, según la Organización Mundial de la Salud.

Se ha demostrado las propiedades beneficiosas de muchos probióticos, incluidos *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bacillus cereus*, *Saccharomyces boulardii* y varias cepas específicas de *Escherichia coli*⁽²⁴⁾. Entre los probióticos, los más utilizados son los microorganismos del género *Lactobacillus*, que contiene más de 200 especies de bacterias. *Lactobacillus spp.* son bacterias anaeróbicas facultativas, grampositivas, que fermentan carbohidratos para producir ácido láctico. En los humanos, *Lactobacillus spp.* existe en el tracto gastrointestinal, la vagina, la cavidad oral, el tracto respiratorio y la piel y representan el 6% y el 95% del total de bacterias en los tractos intestinal y vaginal, respectivamente⁽²⁰⁾.

Hay evidencia que apoya los beneficios de los probióticos en enfermedades alérgicas, como la rinitis⁽²⁵⁾, la dermatitis atópica, la urticaria y el asma⁽²⁶⁾. Varios ensayos clínicos han demostrado que los probióticos pueden modular la microbiota intestinal y que esta puede regular la respuesta del sistema inmunitario sistémico favoreciendo así el estado de salud. El inicio de la protección probiótica se inicia de la vida fetal, las bacterias probióticas asentadas en el intestino ejercen una influencia sobre las alergias respiratorias y pueden aliviar los síntomas. Hay indicios que sugieren que la suplementación con probióticos en los períodos prenatal y posnatal desempeña un papel estratégico en la prevención del asma. Por lo tanto, la suplementación con probióticos podría ser una nueva forma de prevenir/tratar las enfermedades alérgicas⁽²⁷⁾, como desarrollaremos enseguida. Sin embargo, debemos tener en cuenta que cada género puede tener una amplia gama de cepas que son genómicamente distintas y pueden tener efectos protectores o causantes de enfermedades.

Resultados del uso de probióticos en asma

La eficacia de los probióticos en la prevención y el tratamiento del asma no está del todo clara por el momento, ya que los ensayos controlados aleatorizados sobre el uso de probióticos o en combinación con prebióticos han mostrado resultados heterogéneos.

Aunque en algunos análisis los suplementos probióticos prenatales y/o en los primeros años de vida mostraron una asociación protectora con la disminución de la sensibilización atópica, la producción de IgE y el eccema infantil, no necesariamente ejercieron efectos beneficiosos en la prevención del asma o el riesgo de sibilancias. Así, en 2019, se publicó un metaanálisis de ensayos clínicos de seis bases de datos con más de 5.000 niños incluidos, donde en el grupo que tomaba *Lactobacillus rhamnosus* no se encontró una reducción significativa del riesgo de asma en comparación con los controles (RR: 0,86 [intervalo de confianza del 95%, 0,73-1,01])⁽²⁰⁾. Un año más tarde, otro metaanálisis⁽²⁸⁾ analizó 30 ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta 2018, investigando los efectos de los suplementos probióticos en el riesgo de asma (resultado principal) o la incidencia de sibilancias (resultado secundario) en bebés. Los probióticos aplicados en estos ensayos incluyeron *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y se administraron solos o en combinación con prebióticos. No se encontró una asociación significativa de la suplementación con probióticos con un menor riesgo de asma o incidencia de sibilancias. Por el contrario, en los análisis de subgrupos, los suplementos de probióticos **redujeron** significativamente la incidencia de **sibilancias entre los lactantes con atopia**, mientras que no hubo asociaciones significativas en los lactantes con otros factores de riesgo de asma, como antecedentes familiares o alergia a la leche de vaca. Posteriormente a este metaanálisis, el estudio PRObiotics in Pediatric Asthma Management (PROPAM) exploró la posibilidad de reducir las exacerbaciones del asma en niños con asma que toman la mezcla de probióticos que contiene *Bifidobacterium breve* B632 y *Ligilactobacillus salivarius* LS01. El estudio fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en un entorno de atención primaria pediátrica⁽²⁹⁾. Los resultados demostraron la eficacia de esta mezcla de probióticos para **prevenir las exacerbaciones** del asma y se han replicado en un posterior análisis posthoc del subgrupo de escolares de la misma cohorte⁽³⁰⁾. En 2018, Huang *et al.* en un ensayo clínico⁽³¹⁾ doble ciego, prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo que incluyó a 160 niños con asma de 6 a 18 años de edad, aleatorizados para recibir *Lactobacillus paracasei* (LP), *Lactobacillus fermentum* (LF), LP + LF o un placebo durante 3 meses, sugieren que sus resultados respaldan que *Lactobacillus* es beneficioso para los niños con asma, observando que tanto LP como LF pueden **reducir la gravedad del asma y mejorar el control** del asma en niños y que la combinación de LP más LF parece ser más eficaz en el asma infantil que

LP o LF solos, presentando además **mejoría del pico flujo** ($p < 0,01$) y **disminución de los niveles de IgE** ($p < 0,05$). Resultados similares a los observados por Chen *et al.* en un estudio⁽³²⁾ doble ciego, controlado con placebo en escolares (de 6 a 12 años de edad) con asma y rinitis alérgica, donde los sujetos elegibles se aleatorizaban entre el grupo tratamiento (L. gasseri A5) o el grupo placebo durante 2 meses, donde se encontró en el grupo tratado con probióticos **mejoría de la función pulmonar, del pico flujo, del control y de los síntomas** de asma, además de una **reducción** significativa en la producción de TNF- α , IFN- γ , IL-12 e IL-13. Además, se ha publicado un estudio longitudinal⁽³³⁾ y no aleatorizado con 30 pacientes de 6 a 17 años con asma diagnosticada en la visita basal y sin uso previo de corticoides inhalados, donde todos los pacientes recibieron beclometasona inhalada y uno de los grupos recibió también un probiótico que contenía Lactobacillus reuteri (n=14), durante al menos 60 días y se observó una **mejoría del control por ACT, aumento en el flujo espiratorio máximo y una reducción en el número de síntomas** en el grupo de probióticos.

Por otro lado, en otro ensayo clínico prospectivo⁽³⁴⁾, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 5 meses de duración, se comparaba la eficacia clínica e inmunológica de inmunoterapia sublingual (ITSL) frente a polen de gramíneas administrada sola y frente a la administrada con suplementos de probióticos o vitamina D, en 100 niños, de 5 a 12 años de edad, con rinitis alérgica al polen de gramíneas. Los niños se aleatorizaron en 3 grupos: ITSL + placebo, ITSL + vitamina D, ITSL + probióticos. El grupo de control incluyó a niños con alergia pero sin ITSL. Los autores observan como los pacientes en tratamiento con ITSL + probióticos **reducen síntomas, mejoran función pulmonar, disminuyen FeNO y presentan cambios inmunológicos** en comparación con el grupo control.

Más recientemente se ha desarrollado un ensayo clínico en humanos⁽³⁵⁾, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 3 meses para investigar la eficacia complementaria de los probióticos en el control del asma. Cincuenta y cinco pacientes asmáticos fueron asignados aleatoriamente a un grupo de probióticos (n=29; recibieron *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 y Symbicort Turbuhaler) y a un grupo de placebo (n=26; recibieron placebo y Symbicort Turbuhaler). Los 55 sujetos proporcionaron datos de su historia clínica y sin embargo, solo 31 pacientes donaron muestras de heces y sangre para su posterior análisis. En este ensayo se observó que en comparación con los del grupo de placebo, la coadministración de Probio-M8 con Symbicort Turbuhaler **disminuyó** significativamente los niveles de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) ($p=0,049$) y el de concentración alveolar de óxido nítrico (CANO) ($p=0,038$), y **mejoró el control** del asma según cuestionario ACT (asthma control test) ($p=0,001$). No se observó ningún efecto sobre la función pulmonar (FEV₁ y pico flujo). La coadministración de

probióticos aumentó la resiliencia del microbioma intestinal, lo que se reflejó en menores fluctuaciones en la diversidad del microbioma intestinal. Además, los que tomaron probióticos mostraron cambios significativos en algunos contenedores de genoma a nivel de especie, como aumento en especies potencialmente beneficiosas como *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium longum* y *Prevotella sp.* y disminución de bacterias *Parabacteroides distasonis* y *Clostridiales*.

Por otro lado, también se ha demostrado que la dieta podría ser importante para la terapia con probióticos en el asma alérgica, de tal forma que dietas ricas en fibras se relacionan con mejoría de los síntomas y disminución de la inflamación, al contrario de lo que ocurriría con dietas ricas en grasas⁽³⁶⁾.

Debido a que la evidencia se suele basar en estudios con pequeño número de pacientes y de un solo centro, y con datos en ocasiones contradictorios que los autores atribuyen a los entornos experimentales, las diferencias geográficas, genéticas y culturales entre las cohortes de estudios individuales, actualmente las principales guías de asma no respaldan la administración prenatal o posnatal de probióticos como una estrategia estándar de prevención del asma⁽²³⁾.

Conclusiones

Cada vez hay más evidencias de que el microbioma de las vías respiratorias juega un papel importante en el desarrollo del asma. En la primera infancia, el establecimiento de un grupo muy diverso de bacterias no patógenas parece importante, pero al mismo tiempo se trataría de una ventana de oportunidad para manipular la microbiota de las vías respiratorias superiores y el sistema inmunitario que podría prevenir el desarrollo de asma en los niños. La disbiosis del microbioma de las vías respiratorias contribuye a la patogenia y gravedad del asma en adultos. La composición microbiana en los pulmones y el intestino puede verse influenciada por varios factores ambientales. Los factores ambientales como los alérgenos, la contaminación ambiental, las infecciones virales y el uso de antibióticos u otros fármacos pueden causar disbiosis bacteriana y promover el asma.

Por otro lado, la exposición a diversos componentes bacterianos, pero también a proteínas en un ambiente de granja, podría proteger contra el desarrollo de asma. El manejo preventivo y terapéutico para contrarrestar la disbiosis del microbioma y restaurar un microbioma saludable mediante probióticos, trasplantes de microbiota fecal o lisados bacterianos no ha llegado a la clínica por el momento. Por ello, se necesitan más estudios para explorar la influencia de la composición microbiana en la patogenia del asma, especialmente en el pulmón, para poder realizar una medicina de precisión que nos ayude a prevenir enfermedades de las vías respiratorias.

Por lo tanto, a pesar de varios estudios que han demostrado un papel crucial y beneficioso de la microbiota en la modulación de las respuestas inmunitarias y la prevención

de la atopía y las enfermedades alérgicas, el uso de probióticos como estrategia terapéutica para el asma no es, por el momento, concluyente aunque los últimos estudios son esperanzadores.

Bibliografía

1. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.2) 2022. Disponible en: www.gemasma.com.
2. Jamalkandi SA, Ahmadi A, Ahrari I, Salimian J, Karimi M, Ghanei M. Oral and nasal probiotic administration for the prevention and alleviation of allergic diseases, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr Res Rev*. 2021; 34(1): 1-16.
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299: 1259-60.
4. Keulers L, Dehghani A, Knippels L, Garssen J, Papadopoulos N, Folkerts G, et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics to prevent or combat air pollution consequences: The gut-lung axis. *Environ Pollut*. 2022; 302: 119066.
5. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol*. 2020; 42(1): 75-93.
6. Kozik AJ, Huang YJ. The microbiome in asthma: role in pathogenesis, phenotype, and response to treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122: 270-5.
7. Lal CV, Travers C, Aghai ZH, et al. The airway microbiome at birth. *Sci Rep*. 2016; 6: 31023.
8. Pulvirenti G, Parisi GF, Giallongo A, et al. Lower airway microbiota. *Front Pediatr*. 2019; 7: 393.
9. McCauley K, Durack J, Valladares R, et al. Distinct nasal airway bacterial microbiotas differentially relate to exacerbation in pediatric patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144: 1187-97.
10. Teo SM, Tang HHF, Mok D, et al. Airway microbiota dynamics uncover a critical window for interplay of pathogenic bacteria and allergy in childhood respiratory disease. *Cell Host Microbe*. 2018; 24(3): 341-52.
11. Depner M, Ege MJ, Cox MJ, et al. Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 826-34.
12. Carr TF, Alkatib R, Kraft M. Microbiome in mechanisms of asthma. *Clin Chest Med*. 2019; 40: 87-96.
13. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 25-30.
14. Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 94-103.
15. Mathieu E, Escribano-Vazquez U, Descamps D, et al. Paradigms of lung microbiota functions in health and disease, particularly, in asthma. *Front Physiol*. 2018; 9: 1168.
16. Durack J, Lynch SV, Nariya S, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 63-75.
17. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 372-81.
18. Losol P, Choi JP, Kim SH, Chang YS. The role of upper airway microbiome in the development of adult asthma. *Immune Netw*. 2021; 21(3): e19.
19. Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D, the gut microbiome, and the hygiene hypothesis. How does asthma begin? *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191: 492-3.
20. Du X, Wang L, Wu S, et al. Efficacy of probiotic supplementary therapy for asthma, allergic rhinitis, and wheeze: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40: 250-60.
21. Chiu CY, Cheng ML, Chiang MH, et al. Gut microbial-derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30: 689-97.
22. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol*. 2019; 12: 843-50.
23. Chiu CJ, Huang MT. Asthma in the precision medicine era: Biologics and probiotics. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9): 4528.
24. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in human health and diseases. *Front Microbiol*. 2018; 9: 757.
25. Steiner NC, Lorentz A. Probiotic potential of *Lactobacillus* species in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021; 182(9): 807-18.
26. Balta I, Butucel E, Mohilyuk V, et al. Novel insights into the role of probiotics in respiratory infections, allergies, cancer, and neurological abnormalities. *Diseases*. 2021; 9: 60.
27. Huang J, Zhang J, Wang X, Jin Z, Zhang P, Su H, Sun X. Effect of probiotics on respiratory tract allergic disease and gut microbiota. *Front Nutr*. 2022; 9: 821900.
28. Wei X, Jiang P, Liu J, Sun R, Zhu L. Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2020; 57: 167-78.
29. Drago L, Cioffi L, Giuliano M, et al. The PRObiotics in Pediatric Asthma Management (PROPAM) study in the primary care setting: a randomized, controlled, double-blind trial with *Ligilactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) and *Bifidobacterium breve* B632 (DSM 24706). *J Immunol Res*. 2022; 2022: 3837418.
30. Drago L, Cioffi L, Giuliano M, Pane M, Ciprandi G; PROPAM Study Group. A post hoc analysis on the effects of a probiotic mixture on asthma exacerbation frequency in schoolchildren. *ERJ Open Res*. 2022; 8(2): 00020-2022.
31. Huang CE, Chie WC, Wang IJ. Efficacy of *Lactobacillus* administration in school-age children with asthma: A randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2018; 10(11): 1678.
32. Chen Y S, Jan R L, Lin Y L, et al. Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45(11): 1111-20.
33. Moura JCV, Moura ICG, Gaspar GR, Mendes GMS, Faria BAV, Jentsch NS, et al. The use of probiotics as a supplementary therapy in the treatment of patients with asthma: a pilot study and implications. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019; 74: e950.
34. Jerzynska J, Stelmach W, Balcerak J, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG and vitamin D supplementation on the immunologic effectiveness of grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2016; 37(4): 324-34.
35. Liu A, Ma T, Xu N, et al. Adjunctive probiotics alleviates asthmatic symptoms via modulating the gut microbiome and serum metabolome. *Microbiol Spectr*. 2021; 9(2): e0085921.
36. Xie A, Song J, Lu S, Liu Y, Tang L, Wen S. Influence of diet on the effect of the probiotic *Lactobacillus paracasei* in rats suffering from allergic asthma. *Front Microbiol*. 2021; 12: 737622.

Ampliando el concepto de prebiótico: Otros constituyentes más allá de los carbohidratos

Francisco A. Tomás-Barberán, Rocío García-Villalba, David Beltrán,
Juan C. Espín, María V. Selma

Quality, Safety and Bioactivity of Plant-derived Foods, CEBAS-CSIC, Murcia.

Correspondencia: F.A. Tomás-Barberán (fatomas@cebas.csic.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):111

Resumen

El concepto de prebióticos, como componentes de la dieta que favorecen a los probióticos, se ha visto en la necesidad de ampliarse para incluir otros constituyentes además de la fibra dietética y los carbohidratos complejos. Existen otros constituyentes que también regulan la microbiota intestinal promoviendo el crecimiento de los probióticos. Entre ellos cabe destacar los polifenoles y posiblemente otros fitoquímicos.

Para ilustrar este efecto similar al prebiótico tomaremos como ejemplo los polifenoles de la granada. Se ha mostrado que un extracto enriquecido en los mismos moduló *in vitro* las bacterias fecales humanas favoreciendo el crecimiento de los lactobacilos y las bifidobacterias del colon (Bialonska et al., 2010). Este estudio sugirió que los responsables de este efecto son el ácido elágico y sus conjugados y los derivados del gálico que contiene el extracto de granada, teniendo un papel menos relevante el principal tanino de la granada, la punicalagina. Otro estudio utilizó un modelo de inflamación intestinal con DSS *in vivo* indicando que el extracto de granada (rico en punicalagina) y las urolitinas derivadas del elágico favorecen el crecimiento de lactobacilos y bifidobacterias (Larrosa et al., 2010). En ambos casos se podría decir que es un efecto similar a los prebióticos.

Por otra parte, un estudio reciente ha demostrado que bacterias probióticas (especies de *Lactobacillus* y *Enterococcus* principalmente) aisladas de productos cárnicos fermentados son capaces de metabolizar la punicalagina para liberar ácido elágico. Esto lo hace mediante hidrolasas y transglucosidasas, aunque también incrementa los transportadores ABS que

pueden transportar al interior o al exterior los productos de la hidrólisis (Caballero et al., 2022). El ácido elágico liberado puede ejercer efectos moduladores sobre la microbiota, posiblemente por su carácter ácido, y es una mejor fuente para la producción de los metabolitos bioactivos, las urolitinas, que la punicalagina de la que se origina.

La evidencia disponible de los efectos prebióticos de los taninos se basa principalmente en estudios *in vitro* y con microbiota fecal. Sin embargo, se conoce poco de lo que sucede realmente en el intestino delgado, donde los probióticos constituyen un componente fundamental. No existen métodos contrastados para poder estudiar lo que ocurre en el intestino delgado. Por tanto, la información disponible es incompleta. Es esencial desarrollar métodos que permitan estudiar los efectos de los prebióticos sobre la microbiota del intestino delgado.

La demostración de efectos *in vivo* en individuos sanos midiendo cambios en la microbiota fecal tras la ingesta de alimentos ricos en polifenoles es también muy limitada y muchas veces no coincide con lo observado *in vitro*.

Bibliografía

- Caballero V, Estévez M, Tomás-Barberán FA, et al. Biodegradation of punicalagin into ellagic acid by selected probiotic bacteria: A Study of the underlying mechanisms by MS-Based Proteomics. *J Agric Food Chem.* 2022; 70: 16273-85.
- Bialonska D, Ramnani P, Kasimsetty SG, et al. *Int J Food Microb.* 2010; 140: 175-82.
- Larrosa M, González-Sarrías A, Yáñez-Gascón MJ, et al. Anti-inflammatory properties of a pomegranate extract and its metabolite urolithin-A in a colitis rat model and the effect of colon inflammation on phenolic metabolism. *J Nutr Biochem.* 2010; 21: 717-25.

Uso de probióticos para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos en edad pediátrica

Leticia Bueso-Inchausti García, Helena Carraça-Valente Barrera, Cristina Corraliza González, Patricia Arias Bueso-Inchausti

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

Correspondencia: L. Bueso-Inchausti García (leticia.bueso@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):112-115

Caso clínico

Lactante de 10 meses que acude a Urgencias por fiebre de máximo 39,5°C de 48 horas de evolución, asociado a tos y rinorrea desde hace 5 días. No asocia dificultad respiratoria. Refieren encontrarle algo más irritable que habitualmente. Disminución de la ingesta oral, con adecuada ingesta de líquidos. No presenta vómitos. Deposiciones sin productos patológicos, sin alteración del ritmo intestinal. No refiere otra sintomatología asociada.

Sin alergias alimentarias ni medicamentosas conocidas. No refiere antecedentes personales ni familiares de interés. Calendario vacunal completo para la edad. No ambiente epidémico familiar. No acude a guardería.

A la exploración, presenta un triángulo de evaluación pediátrica estable. Peso 8 kg. Constantes: temperatura 38,5°C, frecuencia cardiaca 125 lpm, tensión arterial 95/55 mmHg, saturación basal O₂ 99%, frecuencia respiratoria 30 rpm. Buen estado general. No lesiones cutáneas. No presenta signos de trabajo respiratorio. Auscultación pulmonar con buena entrada de aire bilateral sin ruidos sobreañadidos. Auscultación cardíaca rítmica sin soplos. Abdomen blando y depresible, no doloroso sin masas ni megalias. Exploración otorrinolaringológica: tímpano izquierdo ligeramente hiperémico pero no abombado, tímpano derecho hiperémico, abombado y deslustrado, sin presentar signos de mastoiditis.

PREGUNTA 1: ¿Cuál es su principal sospecha diagnóstica?

- A. Infección de vías aéreas superiores.
- B. Otitis media aguda derecha.
- C. Otitis media aguda bilateral.
- D. Neumonía aguda.

Respuesta correcta: B.

La otitis media aguda (OMA) es una infección relativamente frecuente en la edad pediátrica, siendo más frecuente en lactantes menores de 15 meses. Es la principal infección bacteriana pediátrica. Suele precederse de un cuadro de infección de vías aéreas superiores que ocasiona congestión nasal, de la trompa de Eustaquio y de la membrana timpánica. Los criterios diagnósticos que ha de cumplir para su diagnóstico son inicio agudo del cuadro, signos o síntomas de inflamación (otalgia, hiperemia timpánica, irritabilidad) y datos en otoscopia de exudado (abombamiento timpánico, otorrea). Nuestro paciente, por tanto, cumple criterios diagnósticos en oído derecho.

PREGUNTA 2: ¿Qué tratamiento y a qué dosis lo pondría?

- A. Paracetamol suspensión 100 mg/mL, 0,8 mL vía oral cada 6-8 horas.

- B. Ibuprofeno suspensión 20 mg/kg, 3 mL vía oral cada 6-8 horas.
- C. Amoxicilina suspensión 250 mg/5 mL, 4,2 mL vía oral cada 8 horas durante 7 días, además del ibuprofeno.
- D. Amoxicilina suspensión 250 mg/5 mL, 4 mL vía oral cada 12 horas durante 10 días, además del ibuprofeno.

Respuesta correcta: C.

Los agentes etiológicos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* (33%), *Haemophilus influenzae no tipificable* (27%), *estreptococos del grupo A* (5%) y *Moraxella catarrhalis*. Respecto al tratamiento, no siempre es necesario tratamiento antibiótico, ya que en ocasiones es suficiente con tratamiento antiinflamatorio. Sin embargo, en pacientes con factores de riesgo así como en OMA en menores de 2 años, está indicado el tratamiento antibiótico de elección con amoxicilina. Las dosis utilizadas son 80 mg/kg/día, en 3 dosis al día y durante 7 días.

Continuación caso clínico

A los dos días de haber acudido a Urgencias, el paciente es llevado a su pediatra por deposiciones líquidas, sin productos patológicos, con aumento del ritmo intestinal (unas 4-5 deposiciones diarias), sin asociar vómitos.

PREGUNTA 3: ¿Qué presenta el paciente en esta ocasión?

- A. Gastroenteritis aguda.
- B. Probable inicio de enfermedad celíaca.
- C. Diarrea asociada al tratamiento antibiótico.
- D. Es parte del mismo cuadro de otitis que puede ocasionar diarrea.

Respuesta correcta: C.

Los antibióticos son los fármacos más prescritos en la población pediátrica. Entre los posibles efectos adversos a los que dan lugar los antibióticos, uno de los más importantes es la diarrea con una incidencia aproximada de 11-30%⁽²⁾.

El tracto gastrointestinal humano se encuentra colonizado por una rica y diversa comunidad microbiana que vive en el intestino en una relación de simbiosis. Dicha comunidad microbiana es conocida como microbiota intestinal. Los tres *Phylum* bacterianos predominantes son: *Firmicutes* (65%), *Bacteroidetes* (23%), *Actinobacteria* (5%). Sin embargo, esta es muy cambiante a lo largo del tiempo. Los recién nacidos carecen de microorganismos, y durante las primeras etapas de la vida se va componiendo una microbiota inicial cuyo principal origen es la microbiota vaginal y gastrointestinal materna. Posteriormente debido a la lactancia materna se favorece un predominio de bifidobacterias, y otras diversas que se comienza a recibir de otros alimentos. Entre las múltiples funciones de la microbiota intestinal, juega un papel importante en el sistema inmunitario y en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Existen numerosos factores que alteran la microbiota intestinal, tales como la zona geográfica, la edad, el tipo de alimentación y el uso de ciertos medicamentos. El mecanismo por el que los antibióticos ocasionan diarrea es por la disbiosis que producen en la microbiota intestinal, principalmente disminuyendo las bacterias *Bacterioides* y aumentando las *Proteobacteria*. La disbiosis lleva a una alteración en la interacción entre el sistema inmune y el epitelio intestinal. Esto supone que la microbiota ahora alterada por los antibióticos no sea capaz de defenderse de la agresión por bacterias patógenas o del crecimiento de microorganismos oportunistas. Como consecuencia, nos encontramos con alteraciones metabólicas:

- ✓ No se pueden fermentar los hidratos de carbono, que quedan en la luz intestinal y ocasionan diarrea osmótica
- ✓ Encontramos disminución de ácidos biliares secundarios (que inhiben crecimiento de bacterias como *Clostridium difficile*) producidos por la microbiota.

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) es aquella diarrea que se inicia tras comenzar tratamiento antibiótico, y puede aparecer semanas tras la suspensión del mismo. Generalmente, no se aíslan microorganismos causantes de dicha diarrea, a excepción de la DAA causada por *Clostridium difficile*. Generalmente, los antibióticos de más amplio espectro causan más DAA que los de bajo espectro. Las penicilinas, cefalosporinas y clindamicina son los principales causantes, en especial la amoxicilina y amoxicilina-clavulánico al ser de los antibióticos más prescritos en población pediátrica para infecciones otorrinolaringológicas y de tracto respiratorio. Como pilares básicos de tratamiento de la DAA son medidas de soporte generales asegurando adecuada hidratación del paciente e interrupción del tratamiento antibiótico tan pronto como sea posible.

PREGUNTA 4: ¿Se podía haber intentado prevenir este cuadro clínico de DAA de alguna forma?

- A. No, es consecuencia del uso de antibióticos y no se puede prevenir.
- B. Sí, se podría prevenir suspendiendo el tratamiento antibiótico en cuanto el paciente dejase de presentar clínica.
- C. Sí, se podría prevenir eligiendo otro antibiótico, ya que la amoxicilina es de los únicos que provoca este cuadro.
- D. Sí, se podría prevenir administrando de manera concomitante probióticos.

Respuesta correcta: D.

Los probióticos son “microorganismos vivos no patógenos que administrados a las dosis adecuadas promueven beneficios en la salud del organismo del huésped”. Ejercen su efecto beneficiosos antagonizando la acción de las bacterias patógenas por distintos mecanismos, entre ellos compitiendo por los nutrientes y lugares de unión en tracto gastrointestinal, interfiriendo en la señalización entre patógenos degra-

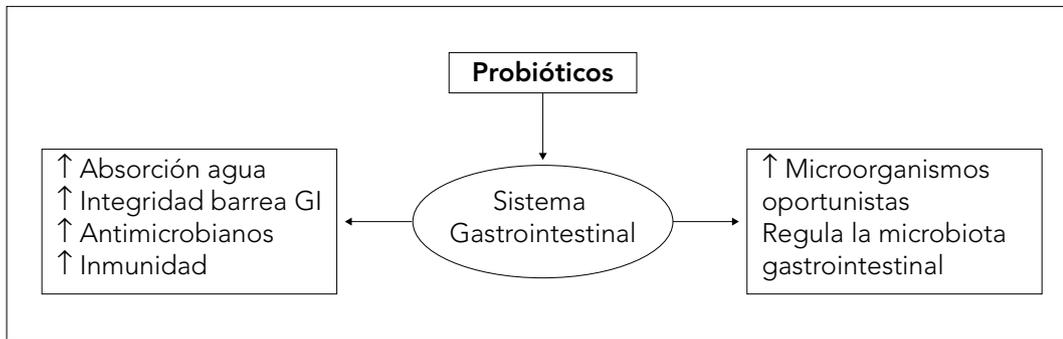


Figura 1.

dando moléculas de señalización y por antagonismo directo produciendo metabolitos con actividad antimicrobiana. Los probióticos, por tanto, aumentan la integridad de la barrera gastrointestinal, estimulan la absorción de líquidos, estimulan la inmunidad humoral, aumentan la producción de sustancias antimicrobianas y disminuyen los patógenos oportunistas. En el caso de la DAA, la administración de probióticos al menos durante el tiempo que dura el tratamiento antibiótico, puede ayudar a prevenir la DAA mediante la normalización de dicha microbiota alterada. (Fig. 1)

PREGUNTA 5: ¿Qué probiótico administrarías y durante cuánto tiempo?

- A. Se puede administrar cualquier probiótico.
- B. *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) ó *Saccharomyces boulardii*.
- C. *Lactobacillus plantarum* ó *Bifidobacterium longum*.
- D. *Streptococcus thermophilus* ó *Lactobacillus bulgaricus*.

Respuesta correcta: B.

PREGUNTA 6: ¿Durante cuánto tiempo lo administrarías?

- A. Mínimo el tiempo que dura el tratamiento antibiótico.
- B. Mínimo ha de administrarse durante 1 mes.
- C. Mínimo ha de administrarse durante 2 meses.
- D. El tiempo que el paciente considere, no existen indicaciones de tiempo mínimo ni máximo.

Respuesta correcta: A.

Existen múltiples estudios que a lo largo de los años han demostrado la eficacia de los probióticos para prevenir la diarrea asociada a los antibióticos, con un nivel de evidencia moderada. Las cepas con las que existe evidencia de recomendación son *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) y *Saccharomyces boulardii*. En caso de la DAA por *Clostridium difficile*, se recomienda *Saccharomyces boulardii*.

En un artículo publicado en *JAMA*⁽²⁾ en 2016 que resume una revisión Cochrane del año 2015 de 23 ensayos clínicos aleatorizados, se llegaron a las siguientes conclusiones. Los probióticos se asociaron a una menor tasa de diarrea asociada

a antibioterapia (8% frente a 19% en el grupo control, RR 0,46 [IC 95%, 0,35-0,61], P < 0,001). En algunos de los estudios, los probióticos se asociaron a menor duración de la diarrea (3,5 días) comparado con el grupo control (4,1 días) (p 0,04). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los efectos adversos. Estos ensayos fueron llevados a cabo con las cepas *Lactobacillus rhamnosus* y *Saccharomyces boulardii*, a una concentración de 5-40 billones de unidades formadoras de colonias/día, por lo que estos datos no son aplicables a otras especies y cepas.

Otra revisión de ensayos clínicos aleatorizados de 2019⁽³⁾ que incluía 33 estudios (6.532 participantes). Estos estudios sí incluían más cepas (*Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Streptococcus spp.*), aunque las principales fueron de nuevo *Lactobacillus rhamnosus* y *Saccharomyces boulardii*. Tras 5 días hasta 12 semanas de seguimiento, la incidencia de DAA en el grupo intervención (al que se administraba probiótico) fue 8% frente a 19% en grupo control (RR 0,45 [IC 95%, 0,36-0,56, I²= 57%]). También se analizó si existía diferencia en cuanto a la dosis empleada de probiótico, encontrando que las dosis elevadas (≥ 5 billones de UFC/día) eran más efectivas que dosis bajas (< 5 billones de UFC/día); se obtuvo una incidencia de DAA en el grupo de dosis altas de 8% frente a 23% en grupo control (RR 0,37 [IC 95%, 0,30-0,46]), mientras que en el grupo de dosis baja una incidencia de DDA de 8% frente a 13% (RR 0,68 [IC 95%, 0,46-1,01]). Asimismo, el uso de probióticos redujo la duración de la DAA en al menos un día. No se reportó ningún efecto adverso grave, ni hubo diferencias significativas en el grupo intervención y grupo control en cuanto a los efectos adversos leves.

Se llevó a cabo en China otro ensayo clínico en 2013⁽⁴⁾ con *Saccharomyces boulardii*, obteniendo resultados favorables al uso de dicha cepa como probiótico para prevención de la DAA tanto durante la duración del tratamiento antibiótico como 14 días después de finalizado tratamiento. En este estudio, se objetivó que la DAA es más frecuente en menores de 1 año que en los mayores, así como en duraciones de antibioterapia de más de 5 días. Se obtuvo una reducción

del riesgo de DAA con el uso de probióticos del 52% en menores de 1 año y del 91% en mayores de 1 año. En tratamientos antibióticos de menos de 5 días se redujo el riesgo de DAA un 74% y un 63% en tratamientos de más de 5 días. Los resultados a los 14 días de suspender antibióticos eran incluso mejores, con mayor porcentaje de reducción de DAA. Todos los resultados mencionados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$). No se objetivaron efectos adversos relacionados con el probiótico.

En 2019, un estudio llevado a cabo en Polonia⁽⁹⁾ concluyó que *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 no era eficaz para prevenir la DAA en población pediátrica.

Una revisión más actual de 2022⁽¹¹⁾ que incluye 17 ensayos clínicos prospectivos controlados con 3631 pacientes, sigue concluyendo que el uso de probióticos reduce el riesgo de DAA un 51% (RR 0,49 [IC 95%, 0,36-0,66, $I^2 = 58\%$]).

Como conclusión, existe recomendación de emplear probióticos para prevenir la DAA en población pediátrica. Recordar que no vale cualquier probiótico ni cualquier dosis. Actualmente, las cepas aprobadas, según las guías de la Asociación mundial de Gastroenterología (*WGO World Gastroenterology Organisation*) son *Lactobacillus rhamnosus* (dosis $1-2 \times 10^{10}$ UFC/día) y *Saccharomyces boulardii* (dosis 250-500 mg/día). Han de administrarse como mínimo el periodo que dura la antibioterapia.

Bibliografía

1. Perceval C, Szajewska H, Indrio F, Weizman Z, Vandenplas Y. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019; 3(9): 655-62.
2. Johnston BC, Goldenberg JZ, Parkin PC. Probiotics and the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and children. *JAMA*. 2016; 316(14): 1484-5.
3. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4(4): CD004827.
4. Wan CM, Yu H, Liu G, Xu HM, Mao ZQ, Xu Y, et al. A multicenter randomized controlled study of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and young children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2017; 55(5): 349-54.
5. Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol*. 2018; 18(1): 103.
6. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(10): 1149-57.
7. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al; ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(3): 495-506.
8. Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, Sonnino M, Morelli L, Zuccotti GV. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res*. 2018; 128: 63-72.
9. Kołodziej M, Szajewska H. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(6): 699-704.
10. Perceval C, Szajewska H, Indrio F, Weizman Z, Vandenplas Y. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019; 3(9): 655-662.
11. Kopacz K, Phadtare S. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(8): 1450.
12. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, Eliakim R, Gangl A, Garisch J et al; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. 2023.

Papel de los probióticos en los trastornos funcionales del niño pequeño: cólico del lactante

Andrea Palacios Bermejo, Iciar Perea Fuentes, Laura de la Sen de la Cruz, Amaia Merino Hernández, Laura García Fernández, Laura Díaz Pozo

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

Correspondencia: A. Palacios Bermejo (apb8257@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):116-118

Caso clínico

Lactante de 1 mes de vida que acude a la consulta de atención primaria por presentar episodios de irritabilidad de 3 horas de duración, de predominio vespertino, de una semana de evolución. No se relacionan con el sueño ni con el hambre. Afebril. Deposiciones normales. No vómitos. Alimentación adecuada con lactancia materna exclusiva. Adecuada ganancia ponderal.

Antecedentes personales. Embarazo controlado normal. Parto eutócico a término de peso adecuado para la edad gestacional. Periodo neonatal inmediato sin incidencias. Cribado metabólico normal.

Exploración física. Peso: 5 kg. Perímetro cefálico: 37 cm. Buen estado general. Bien hidratado y perfundido. Auscultación cardíaca rítmica sin soplos. Auscultación pulmonar con buena entrada de aire bilateral sin ruidos sobreañadidos. Abdomen blando y depresible sin masas ni visceromegalias. Faringe y otoscopia bilateral normal. Fontanela anterior normotensa. Reactivo y vital.

PREGUNTA 1: ¿Cuál es su sospecha diagnóstica?

- A. Invaginación intestinal.
- B. Cólico del lactante.
- C. Alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE.
- D. Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Respuesta correcta: B.

Los cólicos de lactante se definen como episodios recurrentes de llanto intenso o irritabilidad de inicio repentino sin causa aparente, de predominio vespertino, que pueden durar desde unos minutos a varias horas, al menos 3 días por semana y durante al menos una semana. Suele aparecer a partir de los 15 días de vida, siendo especialmente frecuente en torno al mes y medio y desapareciendo hacia los 4 meses de edad.

PREGUNTA 2: ¿Es necesario realizar alguna prueba complementaria?

- A. Historia clínica y exploración física.
- B. Analítica sanguínea.
- C. Ecografía abdominal.
- D. Ninguna.

Respuesta correcta: A.

Con una anamnesis y exploración física detallada se puede realizar el diagnóstico. Es importante descartar otras posibles causas orgánicas de llanto como hematoma subdural o traumatismo, lesión corneal, infecciones, estreñimiento, alergia a proteínas de la leche de vaca, enfermedad por reflujo gastroesofágico o invaginación intestinal.

Las características del llanto que presenta el paciente cumplen los criterios Roma IV de la definición de cólico del lactante.

PREGUNTA 3: ¿Cuál es el tratamiento indicado en este paciente?

- A. Debemos tratarlo siempre por la ansiedad familiar generada.
- B. Nunca precisa tratamiento al tratarse de un proceso autolimitado y con resolución espontánea en el 90% de los pacientes.
- C. Explicar a los familiares que es un proceso benigno y autolimitado y ofrecer tratamiento.
- D. Derivarlo a las consultas de Digestivo Infantil para estudio completo.

Respuesta correcta: C.

El cólico del lactante es un proceso benigno y autolimitado que tiende a la autorresolución en un 60% de los casos a los 3 meses y en 80-90% a los 4 meses. Por tanto, el objetivo del tratamiento es ayudar a los padres a gestionar el llanto del niño y prevenir las posibles secuelas de mala relación padre-hijo.

PREGUNTA 4: ¿Qué manejos terapéuticos tenemos disponibles para el tratamiento de este trastorno funcional?

- A. Alimentación con fórmulas especiales (anticólicos, hidrolizadas, etc.).
- B. Utilización de probióticos.
- C. Fármacos (sacarosa, antiespasmolíticos, procinéticos) y fitoterapia.
- D. Todos los anteriores.

Respuesta correcta: D.

La causa de los cólicos del lactante sigue siendo desconocida y probablemente multifactorial, por lo que se han propuesto múltiples líneas terapéuticas para su manejo.

Entre ellos se han propuesto los siguientes: apoyo psicológico a los padres; alimentación con fórmulas hidrolizadas o de soja, dieta materna exenta de lácteos, medidas posturales, terapias farmacológicas diversas (sacarosa, simeticona, antiespasmolíticos, lactasa, etc.) fitoterapia o empleo de probióticos.

PREGUNTA 5: ¿Cuál es la utilidad de los probióticos en este trastorno funcional?

- A. Se pueden usar como tratamiento tras la instauración del cólico.
- B. Se pueden usar como prevención.
- C. La utilidad de probióticos no ha sido demostrada.
- D. A y B son correctas.

Respuesta correcta: B.

Las alteraciones en la microbiota intestinal parecen formar parte de la patogenia de este trastorno funcional, por lo que pueden ser una medida de prevención y además jugar un

papel en el tratamiento. Varios estudios clínicos muestran alteraciones en la microbiota intestinal diferente en niños con cólicos respecto a niños sin cólicos, de forma independiente a la alimentación. Parece que hay una disminución de bifidobacterias y lactobacilos con aumento de los géneros *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Vibrio*, *Yersinia* y *Pseudomonas*.

El empleo de cepas probióticas se basa en la existencia de una microbiota colónica anormal en los lactantes con cólicos, independientemente de ser alimentados natural o artificialmente. Actúa mejorando la motilidad intestinal y ejerciendo efectos directos en la vía nerviosa del dolor visceral. Algunas cepas como *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, administrada en forma liofilizada a una dosis de 10⁸ UFC/día es la que, de momento, más evidencia científica tiene. En varios estudios prospectivos y aleatorizados realizados hasta ahora, en el que se compara el uso de la cepa de *L. reuteri* frente a simeticona y frente a placebo se ha observado que la tasa de respondedores al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo probiótico a partir de la segunda semana con reducción del tiempo de llanto diario y disminución significativa en la percepción de los padres sobre la severidad del cólico. Otras cepas que han demostrado su eficacia son el LGG o la mezcla de *Bifidobacterium longum* CECT 7894 y *Pediococcus pentosaceus* CECT8330 que se ha asociado a una menor producción de flatulencia. También hay en el mercado productos que mezclan la fitoterapia con los probióticos (preparado que contiene *Matricariae chamomilla L* y *Melissa officinalis L* combinada con la cepa probiótica *Lactobacillus acidophilus* HA122 tindalizada) y que ha demostrado su eficacia en un ensayo randomizado comparado con la simeticona con una reducción del tiempo medio de llanto diario al disminuir el meteorismo en bebés con cólicos del lactante.

En conclusión, ciertos probióticos podrían actuar, por un lado, sobre la alteración de microbiota descrita en el cólico del lactante y, por otro, mejorando la motilidad intestinal, modificando la percepción de dolor intestinal por inhibición de la contractilidad intestinal y disminuyendo la inflamación intestinal, así como inhibiendo el crecimiento de bacterias coliformes productoras de gas en niños con cólicos. Aunque se aconseja administrarlos al menos durante 1 mes, el tratamiento puede prolongarse el tiempo que sea necesario y pautarse tanto en los lactantes con fórmula adaptada o con lactancia materna exclusiva.

Bibliografía

1. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): p. 1443-55.E2.
2. Pérez Moreno J, Álvarez Calatayud G, Tolín Hernani MM. Patología funcional digestiva en niños pequeños. Cólico del lactante. En: SEPEAP, ed. *Patologías y problemas prevalentes en el niño*. Madrid: IMC; 2015. p. 29-42.
3. Abdelmoneim EM Kheir. Infantile colic, facts and fiction. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 34.

4. Suarez Cortina L, Martínez V. Trastornos gastrointestinales funcionales en el niño. Revisión de los Criterios Roma IV. Madrid: Ergon; 2017.
5. Wheerth C, Fuentes S, Puylaert P, De Vos Willem M, et al. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013; 131(2): e550-8.
6. Ortega Páez E, Barroso Espadero D. Cólico del lactante. *Pediatría Atención Primaria*. 2013; 15: 81-7.
7. Keefe MR, Lobo ML, Froese-Fretz A, Kotzer AM, Barbosa GA, Dudley WN. Effectiveness of an intervention for colic. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006; 45(2): 123-33.
8. Drug and therapeutics bulletin. Management of infantile colic. *BMJ*. 2013; 347: f4102.
9. Perry R, Hunt K, Ernst E. Nutritional supplements and other complementary medicines for infantile colic: a systematic review. *Pediatrics*. 2011; 127(4): 720-33.
10. Cabana MD, McKean M, Beck AL, Flaherman V. Pilot Analysis of early *Lactobacillus rhamnosus* GG for infant colic prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(1): 17-9.
11. Martinelli M, Ummarino D, Giugliano FP, Sciorio E, Tortora C, Bruzzese D, et al. Efficacy of a standardized extract of *matricariae chamomilla* L., *Melissa officinalis* L. and tyndallized *Lactobacillus acidophilus* (HA122) in infantile colic: An open randomized controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29(12): e13145.
12. Slocker M, Álvarez-Calatayud G. Cólico del lactante. En: Álvarez-Calatayud G (Ed.). *Probioticoterapia en Gastroenterología*. Madrid: Pharma&Health; 2013. p. 52-53.
13. Savino F, Tarasco V. New treatments for infant colic. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22: 791-7.
14. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: A review of the current evidence. *Eur J Pediatr*. 2014; 173: 1327-37.
15. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2013; 162: 257-62.
16. Santas J, et al. *Pediococcus pentosaceus* CECT 8330 and *Bifidobacterium longum* CECT 7894 show a trend towards lowering infantile excessive crying syndrome in a pilot clinical trial. *Int J Pharm Bio Sci*. 2015; 6(2): 458-66.
17. Ong TG, Gordon M, Banks SS, Thomas MR, Akobeng AK. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3(3): CD012473.
18. Pérez Moreno J, Taboada M, Tolin M, Sánchez C, Álvarez-Calatayud G. Probioticoterapia en el cólico del lactante. *Nutr Hosp*. 2015; 31(S1): s78-s82.
19. Dobson D1, Lucassen PL, Miller JJ, Vlieger AM, Prescott P, Lewith G. Manipulative therapies for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004796.

Trastornos de dolor abdominal funcional en el niño mayor. Síndrome de intestino irritable y el uso de probióticos

Helena Caraça-Valente, Eduardo Oujo Álamo, Verónica Hidalgo Hidalgo, Leticia Bueso-Inchausti García

Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia: hcarasa@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):119-122

Caso clínico

Niña de ocho años que acude a su pediatra de Atención Primaria por dolor abdominal periumbilical inespecífico de 2-3 días a la semana de 2 meses de evolución. La paciente refiere aumento del ritmo deposicional en las últimas 2 semanas, realizando 2-3 deposiciones diarias, categorizándolas como Bristol 5-6, sin productos patológicos, sin alteración en la apariencia de las heces. A la exploración física presenta un abdomen blando y depresible a la palpación, sin objetivar masas ni megalias, sin signos de irritación peritoneal. Resto de exploración por aparatos sin alteraciones. Se objetiva adecuada ganancia ponderal.

PREGUNTA 1: ¿Con cuál de los siguientes síntomas acompañantes te plantearías solicitar una prueba complementaria?

- A. Pérdida de peso involuntaria de 3 kg en los últimos dos meses.
- B. Ritmo deposicional elevado que despierta por la noche por urgencia defecatoria
- C. Hermano con enfermedad celíaca diagnosticado.
- D. Dolor abdominal que focaliza en fosa iliaca derecha a la palpación con signo de Blumberg positivo.
- E. En todas las anteriores

Respuesta correcta: E.

En todas las situaciones previas se debería realizar pruebas complementarias para descartar organicidad.

PREGUNTA 2: ¿Qué pruebas complementarias solicitarías?

- A. Analítica sanguínea con hemograma, bioquímica (incluyendo función hepática, renal, iones, hormonas tiroideas, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), amilasa y lipasa) y serología con anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso IgA con niveles de IgA totales.
- B. Coprocultivo, virus y parásitos en heces.
- C. Test de hidrógeno espirado
- D. Calprotectina fecal y sangre oculta en heces.
- E. Según la anamnesis y la exploración física de mi paciente individualizaría las pruebas complementarias.

Respuesta correcta: E.

Se debe individualizar la solicitud de pruebas complementarias, aunque todas las descritas podrían solicitarse para descartar patología orgánica asociada.

El dolor abdominal puede tener múltiples causas y algunas de ellas ser graves, por lo que es importante, ante un paciente con dolor abdominal, descartar un origen orgánico de dicho dolor. La mayoría de las causas son funcionales, sin embargo, se estima que aproximadamente un 10% se debe a patología orgánica⁽¹⁾. Para descartar patología subyacente, es fundamental realizar una minuciosa anamnesis y la exploración física, en las cuales debemos buscar aquellos síntomas o signos de alarma que nos dirigen el manejo de

estos pacientes y la realización de pruebas complementarias de forma individualizada.

La presencia de signos o síntomas de alarma es muy frecuente, en algunas series llegan a presentarse hasta en un 80% de los pacientes, sin embargo, presentan poco valor discriminativo de organicidad^(3, 11).

Debemos preguntar por antecedentes familiares de enfermedades digestivas (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o úlcera péptica), dolor abdominal en hipocondrio derecho o fosa iliaca derecha, disfagia, vómitos persistentes, signos de sangrado gastrointestinal, odinofagia, pérdida de peso involuntario, diarrea nocturna, retraso puberal, disminución de la velocidad de crecimiento, alteraciones perianales, artritis, fiebre no explicada, etc⁽³⁾.

Otros signos de organicidad en la exploración, como masas o megalias a la palpación abdominal, analítica sanguínea con un hemograma alterado o reactantes de fase aguda elevados.

Siguiendo con la descripción de nuestro caso. Nuestra paciente no ha presentado fiebre ni procesos intercurrentes en los últimos dos meses, tiene buena ganancia ponderoestatural con una velocidad de crecimiento adecuada para su edad. No ha realizado viajes recientes. No presenta artralgiyas ni alteración en el pelo ni en las uñas. Lleva una alimentación variada y adecuada y tiene buen rendimiento escolar. No tiene antecedentes personales de interés. Sin embargo, su hermano fue diagnosticado de enfermedad celíaca a los cuatro años, por lo que se extrae una analítica sanguínea con hemograma, bioquímica y serología que no presenta alteraciones y se descarta una enfermedad celíaca.

PREGUNTA 3: Ante el caso clínico descrito, ¿Qué patología sospecha?

- A. Enfermedad celíaca silente, realizaría una biopsia intestinal.
- B. Trastorno de dolor abdominal funcional en el niño mayor.
- C. Enfermedad inflamatoria intestinal, realizaría una biopsia intestinal.
- D. Intolerancia a la lactosa, realizaría un test de hidrógeno espirado.
- E. Sobrecrecimiento bacteriano, realizaría un test de hidrógeno espirado.

Respuesta correcta: B.

Ante un paciente con dolor abdominal sin signos de alarma y descartando datos de organicidad con la anamnesis y la exploración física, podemos diagnosticarlo de dolor abdominal funcional.

Dolor abdominal funcional

Los trastornos de dolor abdominal funcional son un grupo de trastornos en los que predomina el dolor abdomi-

nal, y se clasifican según el síntoma acompañante. El dolor abdominal funcional puede llegar a presentarse hasta en un 20% de los niños y adolescentes⁽²⁾. Un metanálisis que incluye un total de 200.000 pacientes de 58 estudios destaca una prevalencia de 13,5% de la población infantil⁽⁹⁾, ascendiendo hasta un 20,7% si incluimos únicamente a los menores de 10 años y hasta un 26,6% entre los pacientes de 10 a 18 años, según una serie europea de 2018⁽¹⁰⁾.

Los síntomas son los que definen el diagnóstico debido a la falta de marcadores específicos. Actualmente, es un diagnóstico de primera línea, no necesariamente de exclusión, aunque se debe insistir en la búsqueda de signos y síntomas de alarma para valorar la necesidad de pruebas complementarias que precisen descartar otras patologías, puesto que la ausencia de signos y síntomas de alarma tiene una alta especificidad para el diagnóstico, aunque es de baja sensibilidad^(3,12).

Algunas de las pruebas complementarias que más se solicitan son⁽⁸⁾:

- Analítica sanguínea: útil para realizar despistaje de enfermedad celíaca y patologías sistémicas, malabsortivas.
- Análisis de heces: descarta parásitos en heces, estudio de microorganismos bacterianos y virus en heces, analiza sangre oculta en heces y calprotectina fecal propia de procesos inflamatorios intestinales.
- Test de hidrógeno espirado: puede identificar una intolerancia a la lactosa y sobrecrecimiento bacteriano.
- Ecografía abdominal: puede detectar hallazgos como una ileítis o colitis, colecistitis, abscesos hepáticos, masas abdominales, megalias, litiasis renal.
- Endoscopia digestiva alta: puede detectar gastritis, esofagitis eosinofílica, úlcera duodenal o gástrica.
- Endoscopia digestiva baja: presencia de hallazgos macroscópicos de enfermedades inflamatorias intestinales (Crohn o colitis ulcerosa), pólipos.

Para explicar el origen de los trastornos gastrointestinales se habla de un modelo biopsicosocial, integrando los distintos factores que interfieren en dicha patología como la predisposición genética, factores ambientales, psicológicos y factores sociales que determinarán la capacidad del sistema nervioso central y entérico de adaptarse a distintas situaciones de cambio o de estrés.

A sí mismo, la microbiota intestinal es un factor importante en el dolor abdominal funcional, puesto que interacciona con las células intestinales y del sistema nervioso entérico y, además, tiene relación con el sistema nervioso central, influyendo en la modulación de la barrera intestinal, producción de transmisores locales y en la activación del sistema inmune de la mucosa.

Por tanto, una alteración en la función intestinal, con la disregulación entre el sistema inmune, la microbiota y la mucosa intestinal, puede activar las señales del dolor del intestino^(3,4).

Dentro de los distintos tipos de trastornos de dolor abdominal funcional podemos encontrar la dispepsia funcional (en la que predomina la plenitud posprandial, la saciedad precoz y el dolor epigástrico), el síndrome de intestino irritable, la migraña abdominal y el dolor abdominal funcional no especificado^(5,6).

Síndrome de intestino irritable

El síndrome intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional caracterizado por dolor abdominal acompañado de alteración del hábito intestinal. Puede desencadenarse por un evento estresante. Para el diagnóstico se utilizan los Criterios de Roma IV^(5,6).

Debe cumplir todo lo siguiente:

1. Dolor abdominal al menos 4 días por mes asociado con uno a más de los siguientes, al menos durante los dos meses previos al diagnóstico:
 - a) Relacionado con la defecación.
 - b) Cambios en la frecuencia de la defecación.
 - c) Cambios en la forma o apariencia de las deposiciones.
2. En niños con estreñimiento, el dolor no se resuelve con la resolución de este.
3. Tras una evaluación médica apropiada, los síntomas no pueden atribuirse a otra condición.

Subtipos de SII: con estreñimiento (C), con diarrea (D), con estreñimiento y diarrea (M) o indefinido (NC)⁽³⁾.

PREGUNTA 4: *Habiendo llegado al diagnóstico de síndrome de intestino irritable (cumple los Criterios de Roma IV), ¿Qué manejo NO llevaría a cabo con la paciente, basándose en la evidencia científica?*

- A. Asegurar la comprensión y reforzar la etiología del cuadro.
- B. Evaluar los posibles problemas psicosociales en el entorno del paciente.
- C. Probióticos.
- D. Explicar que no tiene síntomas ni signos de alarma, restar importancia al problema y dar el alta.
- E. Ofrecer terapia cognitivo conductual.

Respuesta correcta: D.

Para el manejo de estos pacientes es fundamental una relación médico-paciente bien consolidada con mutua confianza, puesto que la aceptación de la familia y el paciente con los componentes psicosociales que afectan a los trastornos funcionales se asocia con mejor pronóstico. Se debe explicar a los pacientes y sus familiares la etiopatogenia del cuadro de forma adaptada⁽⁵⁾.

El dolor abdominal suele resolver en la mayoría de los niños, sin embargo, hasta en un 30% puede persistir a los 5 años de seguimiento. Los factores predictivos con más influencia son los factores familiares (presencia de enfermedades digestivas en los padres), genéticos o ambientales^(1,13,14).

En primer lugar, se debe realizar educación sanitaria promoviendo medidas higiénico dietéticas, optimizando los hábitos saludables, alimentarios, así como aconsejar sobre los efectos beneficiosos de la actividad física. Se ha visto que la terapia cognitiva conductual presenta mejoría sintomática en estos pacientes.

En el SII existe evidencia del uso de probióticos, especialmente en el subtipo en el que predomina la diarrea, puesto que se ha demostrado que la flora intestinal de estos pacientes es diferente a la de la población general. Los probióticos tienen un mecanismo de acción multifactorial, siendo inmunomoduladores, disminuyendo la permeabilidad intestinal, fortaleciendo la barrera intestinal, etc.

Los probióticos son capaces de colonizar, transitoriamente, el tracto digestivo, compitiendo con otros microorganismos e impidiendo su replicación, por lo que, disminuyen su virulencia. Además, el efecto inmunomodulador consiste en la capacidad que tienen los probióticos en reclutar y activar células del sistema inmune que liberan citoquinas encargadas de inhibir la inflamación. Este efecto inmunomodulador, no tiene resultados únicamente locales, si no que presenta beneficios a nivel sistémico. Se adhieren a las células epiteliales del intestino, favoreciendo la resistencia e integridad de la barrera intestinal, previniendo la unión de otros patógenos entéricos nocivos.

El principal inconveniente de los estudios del uso de probióticos es la gran variabilidad de cepas, dosis y duración de los tratamientos, dificultando la pauta y recomendación clara a estos pacientes. En población pediátrica, los probióticos con mayor evidencia demostrada para el alivio de síntomas (dolor abdominal, distensión, entre otros) son *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103)^(5,19,20). En adultos, otras cepas, en estudios controlados doble ciego frente a placebo, han demostrado su eficacia mejorando los síntomas del síndrome del intestino irritable, por lo que, a la espera de ensayos en la población infantil y juvenil, podrían ser una alternativa terapéutica prometedora⁽²¹⁻²³⁾.

En adultos existe evidencia de las dietas bajas en FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols), que parece que tienen relación con parte de la sintomatología del SII, puesto que hasta el 70% de los pacientes presentan mejor control de la sintomatología con dicha dieta⁽¹⁷⁾, sin embargo, en pediatría existe pocos estudios. Hoy en día, en los países occidentales existe un aumento de los alimentos procedentes del trigo y los alimentos procesados, con mayor cantidad de FODMAP. Los FODMAP producen un efecto osmótico en el intestino grueso, puesto que no se absorben adecuadamente en el intestino delgado, y al ser fermentados por las bacterias colónicas, producen distensión abdominal y aumento de gases. Al consumir una dieta baja en FODMAP, se reduciría parte de la sintomatología de estos pacientes⁽¹⁶⁾. No

está clara la relación entre las dietas restrictivas de lactosa o fructosa con la mejoría de sintomatología.

Se debe tener especial atención en las dietas restrictivas, puesto que se puede comprometer la composición de macronutrientes y micronutrientes, por lo que se aconseja un seguimiento nutricional en centros especializados.

Bibliografía

1. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *J Pediatr*. 2016; 177: 39-43, e3.
2. Jones HF, Davidson GP, Brooks DA, Butler RN. Is small-bowel bacterial overgrowth an underdiagnosed disorder in children with gastrointestinal symptoms? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52: 632-33.
3. Hyams J, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman R, Staiano A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Child/Adolescent Gastroenterol*. 2016; 150: 1456-68.
4. Román Riechmann E. Trastornos funcionales gastrointestinales. *Rev Esp Pediatr*. 2016; 72(3): 113-7.
5. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHN). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 5ª Ed. Madrid: Ergon; 2021. p. 126-41.
6. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66: 516-54.
7. Brown LK, Beattie RM, Tighe MP. Practical management of functional abdominal pain in children. *Arch Dis Child*. 2016; 101: 677-83.
8. Jiménez Candel MI, Salvador T, García M, Crehuá E, Jovaní C, Moreno MA, et al. Rendimiento de las pruebas complementarias en el estudio de pacientes con dolor abdominal crónico. *An Pediatr (Barc)*. 2021; 95(1): 26-32.
9. Kortnerink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(5): 1-17.
10. Scarpato E, Kolacek S, Jojkic-Pavkov D, Konjik V, Zivkovic N, Roman E, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents in the Mediterranean Region of Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16: 870-6.
11. Gijsbers CFM, Benninga MA, Schweizer JJ, Kneepkens CME, Vergouwe Y, Büller HA. Validation of the Rome III criteria and alarm symptoms for recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(6): 779-85.
12. Uusijärvi A, Olén O, Malmborg P, Eriksson M, Grimheden P, Arnell H. Combining Rome III criteria with alarm symptoms provides high specificity but low sensitivity for functional gastrointestinal disorders in children. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2018: 1-7.
13. Rouster AS, Karpinski AC, Silver D, Monagas J, Hyman PE. Functional gastrointestinal disorders dominate pediatric gastroenterology outpatient practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62: 847-51.
14. Zeevenhooven J, Rutten JMTM, van Dijk M, Peeters B, Benninga MA. Parental factors in pediatric functional abdominal pain disorders: A cross-sectional cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68: e20-6.
15. Childhood and adolescence; Chronic abdominal pain; Recurrent abdominal pain; Functional abdominal pain. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII(7): 339-47.
16. Baranguán Castro ML, Ros Arnal I, García, Rodríguez U. Implantación de la dieta baja en FODMAP para el dolor abdominal funcional. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90: 180-6.
17. Alrobelli E, del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: A metaanalysis. *Nutrients*. 2017; 9: 1-19.
18. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(12): 1302-10.
19. Guandalini S, Magazzu G, Chiaro A, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51(1): 24-30.
20. Fernandez N, Cardelle-Cobas A, Regal P, Cepeda A, Fente C. Primera guía clínica basada en la evidencia médica para suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española. *Farm Com*. 2017; 9(1): 14-27.
21. Sabaté JM, Iglücki F. Effect of *Bifidobacterium longum* 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(7): 732-44.
22. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Álvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I3.1, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(26): 8709-16.
23. Williams EA, Stimpson J, Wang D, Plummer S, Garaiova I, Barker ME, et al. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29(1): 97-103.

Probióticos en alergia a la proteína de la leche de vaca

Iciar Perea Fuentes, Andrea Palacios Bermejo, Laura Oliva García, Eduardo Oujo Álamo, Laura Sánchez Barriopedro

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

Correspondencia: I. Perea Fuentes (ichi.pf.96@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):123-125

Caso clínico

Recién nacido pretérmino de 30 semanas de peso adecuado a su edad gestacional, ingresado en Unidad de Cuidados Intermedios de Neonatología tras diagnóstico al nacimiento de anemia neonatal objetivándose hemoglobina de 8,5 g/dL en equilibrio ácido-base del nacimiento.

A los 10 días de vida presenta cuadro de vómitos y tránsito grumoso. Presenta vómitos tras todas las tomas, así como deposiciones de aspecto grumoso. Alimentado desde el nacimiento con lactancia materna, sin embargo, en los últimos días ante menor producción de leche materna, había recibido varias tomas de fórmula artificial para prematuros.

Avisan durante la guardia por presentar varios vómitos, así como deposición con hebras de sangre que no había presentado hasta el momento actual. A la exploración física presentaba palidez cutánea con cierto decaimiento y mala perfusión periférica. Peso 3 kg; temperatura de 37°C; tensión arterial media 25 mmHg y frecuencia cardiaca de 180 latidos por minuto. Se canaliza vía venosa periférica, se solicita analítica sanguínea en la que se objetiva acidosis metabólica grave y se administra primera dosis de antibioterapia con amikacina y vancomicina. Se realiza radiografía de abdomen en la que se objetiva distensión de asas sin signos de neumatosis.

Tras la estabilización inicial del paciente, se confirmó esterilidad de los cultivos extraídos con el episodio de empeoramiento clínico y persistencia de los vómitos y las deposiciones con hebras de sangre pese al tratamiento antibiótico. Se instauró tratamiento con bicarbonato para la acidosis metabólica y se inició dieta materna exenta en proteínas de leche de vaca, así como administración de fórmula hidrolizada al

paciente con lo que se produjo desaparición de la clínica y mejoría del estado general.

PREGUNTA 1: ¿Cuál es su principal sospecha diagnóstica?

- A. Enterocolitis necrotizante.
- B. Infección sistémica.
- C. Acidosis tubular debida a la prematuridad.
- D. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES).

Respuesta correcta: D.

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es una reacción adversa que aparece tras el consumo de leche de vaca que se caracteriza por ser reproducible. Constituye la alergia alimentaria más frecuente en menores de un año.

Se considera el resultado de una respuesta inapropiada del sistema inmune que afecta hasta el 8% de la población pediátrica. Dicha respuesta inapropiada del sistema inmune, puede diferenciarse en:

- **Mediada por IgE:** aparición de forma rápida (menos de 2 horas tras la ingesta) de sintomatología principalmente cutánea o respiratoria. Se asocia a la presencia de anticuerpos IgE específicos.
- **No mediada por IgE:** engloba 4 cuadros clínicos diferenciados: proctocolitis alérgica (PA) inducida por proteínas alimentarias, enteropatía alérgica (EA) inducida por proteínas alimentarias, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES) y cuadros de dismotilidad alérgica.

- **Mecanismo mixto.**

Los síntomas pueden ser variados y suelen aparecer en los primeros meses de vida. Son distintos en función del tipo de APLV de tal forma que tenemos:

- **Síntomas precoces:** principalmente cutáneos y respiratorios siendo más típicos de la APLV IgE mediada.
- **Síntomas tardíos:** deposiciones con sangre, diarrea crónica, estancamiento ponderal... más predominantes de la APLV no IgE mediada.

PREGUNTA 2: ¿Cómo se realizaría el diagnóstico de certeza del paciente?

- A. Prueba de reacción cutánea.
- B. Mediante exclusión de otras patologías.
- C. Reintroducción de forma controlada de la leche de vaca.
- D. Endoscopia digestiva.

Respuesta correcta: C.

El diagnóstico de APLV no IgE mediada, no requiere ninguna prueba complementaria. En base a la historia clínica del paciente y la sospecha diagnóstica, se procede a la retirada de las proteínas de la leche de vaca (PLV) de su dieta y de la dieta materna en caso de ser alimentado por lactancia materna. Esta retirada produce la mejoría del paciente y la desaparición de sus síntomas en un periodo variable de tiempo que va entre 1 y 5 días en formas más agudas (FPIES), 1-2 semanas en caso de sangrado digestivo y hasta 4 semanas en pacientes con estreñimiento o diarrea crónica.

En el caso de lactancia materna, tras el inicio de la dieta de exclusión materna, los alérgenos alimentarios pueden continuar eliminándose en la leche hasta 7-10 días. Si tras la exclusión de dichos productos en la dieta del paciente no se evidencia mejoría clínica, deberían considerarse diagnósticos alternativos o alergia a otro alimento.

Para establecer un diagnóstico de certeza, es necesario tras la dieta de eliminación, realizar una prueba de provocación. En casos de APLV con manifestaciones clínicas leves, la reintroducción de alimentos con PLV, puede hacerse de manera ambulatoria, sin embargo, en el caso de afectaciones graves (FPIES) dicha introducción debe llevarse a cabo en el medio hospitalario.

En el caso de la APLV no IgE mediada hay recomendaciones establecidas sobre cómo, cuándo y en qué cantidades deben reintroducirse las proteínas de la leche de vaca. En los pacientes alimentados con lactancia materna, se recomienda primero introducir los lácteos en la dieta materna y posteriormente en la dieta del lactante.

PREGUNTA 3: ¿Cuál sería el tratamiento de nuestro paciente?

- A. Dieta de exclusión materna de productos con PLV y fórmula hidrolizada cuando se administre fórmula artificial.
- B. Fórmulas sin lactosa.

- C. Administración de antihistamínicos.
- D. Cirugía de resección del fragmento intestinal afectado.

Respuesta correcta: A.

La base del tratamiento de la APLV es la eliminación de la dieta de los alimentos que contienen proteínas de leche de vaca junto con un seguimiento estrecho y un control nutricional.

En el caso del niño alimentado con lactancia materna que desarrolla síntomas sin haber tomado fórmula artificial, debe instaurarle dieta de exclusión de productos lácteos en la dieta materna.

En pacientes alimentados con fórmula artificial, se deben administrar fórmulas hidrolizadas; estas fórmulas a base de caseína y/o seroproteínas deben contener péptidos de tamaño menor a 3.000 daltons y constituyen la primera opción de tratamiento en todas las guías de APLV. Si hay afectación nutricional puede requerirse usar fórmulas enriquecidas con triglicéridos. En caso de persistencia de síntomas o no tolerancia de las fórmulas hidrolizadas, puede valorarse el uso de fórmulas de arroz o soja, aunque avaladas por menos estudios.

En formas clínicas graves de APLV, las fórmulas elementales deben constituir la primera opción de tratamiento. Dichas fórmulas presentan una fracción proteica constituida por aminoácidos libres que consiguen eliminar totalmente cualquier tipo de alergenidad residual. En niños con manifestaciones clínicas más leves, debido a su elevado precio, constituyen tratamiento de segunda línea.

PREGUNTA 4: ¿Cuál es el papel de la microbiota en la APLV?

- A. Los probióticos constituyen el tratamiento principal de la APLV.
- B. El empleo de fórmulas hidrolizadas con probióticos mejoran la tolerancia a las proteínas de la leche de vaca.
- C. Su modulación solo mejora los síntomas en la APLV IgE mediada.
- D. Impide la reactividad cruzada con otros alérgenos.

Respuesta correcta: B.

La mucosa intestinal constituye una barrera fundamental de defensa; la alteración anatómica y/o funcional de la misma, participa en los mecanismos de sensibilización alérgica promoviendo el contacto entre el antígeno y la producción de citocinas proinflamatorias como las interleucinas 33 y 25 que promueven la génesis de linfocitos Th2.

La microbiota intestinal juega un papel clave en el desarrollo de alergias alimentarias. Se ha descrito en los niños con APLV, una menor diversidad microbiana que genera una disbiosis cuya modificación contribuye a la mayor tolerancia a las proteínas de la leche de vaca.

En los pacientes con APLV se ha demostrado una menor diversidad en la microbiota intestinal con disminución de las bacterias del género *Bacteroides*.

En estos últimos años se encuentra mayor evidencia de cómo dicha disbiosis intestinal aumenta la probabilidad del desarrollo de alergias alimentarias entre las que se encuentra la APLV.

Ante la implicación de la disbiosis en el desarrollo de la APLV, se ha propuesto el uso de bióticos en el tratamiento de la misma. Los bióticos son componentes nutricionalmente activos que, administrados en cantidades suficientes, pueden ser beneficiosos. Entre ellos se encuentran los probióticos (microorganismos vivos) y los simbióticos (mezcla de probióticos y prebióticos).

Se han desarrollado estudios para demostrar que el empleo de los probióticos mejora la disbiosis y restaura la mucosa intestinal, mejorando los síntomas relacionados con la APLV.

El uso de fórmulas hidrolizadas suplementadas con probióticos y/o simbióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG o *Bifidobacterium breve*), disminuye el desarrollo de otras alergias alimentarias y mejora la tolerancia a las proteínas de la leche de vaca. Así, con el objetivo de acelerar la tolerancia a las proteínas de la leche de vaca, se han desarrollado estrategias proactivas como el uso de bióticos en las fórmulas hidrolizadas.

Bibliografía

- Berni Canani R, 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: 191.
- Blesa Baviera LC, García Mérida MJ. Manejo diagnóstico y terapéutico de la alergia a proteínas de la leche de vaca no mediada por IgE. En: Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria [en línea]. Disponible en: <https://algoritmos.acpap.org/algoritmo/73/manejo-diagnostico-y-terapeutico-de-la-alergia-a-proteinas-de-la-leche-de-vaca-no-mediada-por-ige>.
- En marcha un nuevo consenso sobre el uso de fórmulas elementales para bebés con alergia a la proteína de leche de vaca [Internet]. Danoneespana.es. [citado el 27 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.danoneespana.es/content/dam/danone-corp/danone-spain/medias/medias/2021/shareholdersmeetings/NP_Novedades_en_la_practica_clinica_de_la_APLV_Congreso_AEP.pdf
- Eslami M, Bahar A, Keikha M, Karbalaei M, Kobylak NM, Yousefi B. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020; 48(6): 771-88.
- Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHN), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr.* 2019; 90(3): 193.e1-e11.
- 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 Pediatr.* 2021; 232: 183-191.e3.
- Parisi C. Alergia a la proteína de la leche de vaca; nuevos conocimientos desde una visión multidisciplinaria. *Arch Argent Pediatr.* 2022; 120(3): 200-8.
- SEGHN. Tratamiento en Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 5ª ed. Madrid: Ergon; 2021.
- 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(3): 935.

Diagnóstico microbiológico y tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile*

Carmen Martín Salas

Servicio de Microbiología clínica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona.

Correspondencia: carmen.martin.salas@navarra.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):126-130

Introducción

Clostridioides difficile, anteriormente denominado *Clostridium difficile*, es un bacilo Gram positivo, anaerobio estricto y esporulado que se encuentra ampliamente distribuido en el tracto intestinal de humanos, animales y en el medio ambiente.

La colonización asintomática por *C. difficile* varía en los diferentes grupos de población. Aproximadamente el 5% de los adultos y el 15-70% de los lactantes están colonizados por *C. difficile*. La colonización es más elevada en pacientes hospitalizados y en residencias de ancianos⁽¹⁾.

La infección por *C. difficile* (ICD) está causada por *C. difficile* toxigénico. Las cepas toxigénicas de *C. difficile* presentan una región genómica denominada locus de patogenicidad (PaLoc) donde se localizan los genes que codifican la toxina A (enterotoxina) y la toxina B (citotoxina) que están implicadas en la patogenicidad de *C. difficile*. En este PaLoc se localizan también dos genes que están relacionados con la expresión de las toxinas A y B: el gen *tcdC* (regulador negativo o represor de la expresión de toxinas) y el gen *tcdR* (regulador positivo de la expresión de toxinas). Mutaciones en el gen *tcdC* están asociadas con la hiperproducción de toxinas, como ocurre en las cepas hipervirulentas del ribotipo 027 de *C. difficile*. Además, el PaLoc contiene el gen *tcdE* que codifica las proteínas denominadas holinas que permiten la liberación de las toxinas A y B al exterior de *C. difficile*⁽²⁻⁴⁾.

Aproximadamente el 20% de las cepas de *C. difficile* producen una toxina binaria que actúa como factor de virulencia ya que contribuye a la gravedad de la ICD, principalmente en pacientes infectados con cepas hipervirulentas. Sin embargo la influencia de la toxina binaria en la ICD sigue siendo muy controvertida⁽⁴⁾.

La ICD se produce principalmente como resultado de la transmisión de esporas que presentan resistencia al calor, al ácido y a los antibióticos. Cuando se altera el equilibrio de los microorganismos de la microbiota intestinal normal, *C. difficile* comienza a colonizar el intestino grueso lo que podría constituir el primer paso para la infección. La principal barrera protectora contra la ICD es la microbiota intestinal normal⁽¹⁾.

La ICD puede presentar diferentes manifestaciones clínicas que incluyen: diarrea leve o moderada, colitis pseudomembranosa, íleo paralítico y megacolon tóxico. La diarrea es la presentación clínica más frecuente de la ICD y suele aparecer coincidiendo con el tratamiento antibiótico, aunque también puede producirse semanas después de su retirada^(1,5). Las manifestaciones clínicas y la gravedad de la ICD dependerán principalmente de la virulencia de la cepa infectiva de *C. difficile* y de la respuesta inmune del paciente⁽⁶⁾.

Los principales factores de riesgo que se han asociado con la ICD son: el tratamiento antibiótico en las 6-8 semanas previas (principalmente clindamicina, betalactámicos y fluoroquinolonas), la edad avanzada (mayores de 65 años) y la hospitalización prolongada. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que una proporción significativa de los episodios de ICD afectan a pacientes sin ninguno de estos factores de riesgo^(7,8).

Otros factores de riesgo adicionales para la ICD incluyen: comorbilidad grave o descompensada, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía gastrointestinal, inmunosupresión por neoplasias malignas, trasplantes, enfermedades renales crónicas o uso de inmunosupresores. La asociación de la supresión del ácido gástrico con inhibidores de la bomba de protones con un mayor riesgo de ICD es controvertida

ya que diferentes estudios han encontrado una asociación significativa, mientras que otros no han podido establecer esta asociación⁽¹⁾.

Una de las principales complicaciones de la ICD son las recurrencias. La recurrencia es la aparición de un nuevo episodio de ICD dentro de las 8 semanas posteriores al primer episodio que ha sido tratado correctamente y cuyos síntomas inicialmente se han resuelto. Las recurrencias son más frecuentes en pacientes mayores de 65 años y en los que continúan hospitalizados después del episodio inicial de ICD. Otros factores de riesgo de las recurrencias son la gravedad del episodio inicial, la comorbilidad grave, la respuesta inmune inadecuada y la persistencia de la alteración de la microbiota intestinal debido a la administración de terapia antibiótica durante el tratamiento de la ICD. El riesgo de recurrencia de la ICD oscila entre un 20% después de la infección inicial y hasta un 60% tras múltiples recurrencias⁽⁹⁾.

Actualmente, la ICD es la principal causa de diarrea nosocomial y una causa cada vez más frecuente de diarrea adquirida en la comunidad y relacionada con la atención sanitaria⁽⁹⁾.

Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridioides difficile*

El diagnóstico de la ICD se debe realizar basándose en la combinación de criterios clínicos y microbiológicos: presencia de síntomas compatibles con ICD (habitualmente diarrea) o bien evidencia de íleo paralítico o megacolon tóxico y detección de las toxinas A y/o B de *C. difficile* o de *C. difficile* toxigénico^(6,10).

Se recomienda realizar el diagnóstico microbiológico de la ICD a todas las muestras de pacientes con diarrea (≥ 3 deposiciones no formes/24 horas) independientemente de la edad (excepto en menores de 2 años debido a que la colonización asintomática con cepas de *C. difficile* es frecuente y presentan un reducido número de receptores de toxinas en el intestino), el origen (hospitalizado o no) y la petición microbiológica debido a que existe un importante infradiagnóstico clínico de la ICD, especialmente en los pacientes que no presentan ningún factor de riesgo tradicional^(7,10).

El diagnóstico microbiológico de la ICD debe realizarse exclusivamente en pacientes sintomáticos y en heces no formes (niveles 5 a 7 de la escala de Bristol) con excepción de los casos en los que exista sospecha de íleo paralítico o megacolon tóxico ya que la diarrea puede no estar presente o las heces pueden estar formadas^(7,10).

Las muestras de heces deben transportarse en recipientes estériles, de cierre hermético y sin medio de transporte. Únicamente en aquellos casos en los que no sea posible obtener una muestra de heces (íleo paralítico o megacolon tóxico) se puede aceptar una muestra rectal recogida en hisopo^(7,10).

Se recomienda recoger una única muestra de heces durante el mismo episodio de diarrea ya que la detección

de *C. difficile* en múltiples muestras no aumenta significativamente el rendimiento y puede generar falsos positivos⁽⁷⁾. No se recomienda la detección de *C. difficile* para la confirmación de la curación postratamiento de la ICD ya que no tiene correlación con la resolución de los síntomas^(7,11).

Actualmente hay comercializadas diferentes técnicas rápidas para el diagnóstico microbiológico de la ICD⁽¹⁰⁾:

- Técnicas de detección de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH): La GDH es producida de forma constitutiva y en grandes cantidades por *C. difficile*. Son técnicas de inmunoanálisis con sensibilidad y valor predictivo negativo elevados. Sin embargo son técnicas con especificidad limitada debido a que la GDH se encuentra en cepas toxigénicas y no toxigénicas de *C. difficile*. Principalmente se utilizan técnicas inmunocromatográficas rápidas, de bajo coste económico y fáciles de realizar.
- Técnicas de detección de las toxinas A y/o B: Son técnicas de inmunoanálisis que presentan en general una buena especificidad pero con una sensibilidad limitada debido a la baja estabilidad de las toxinas A y B. Al igual que en las técnicas de detección de GDH, habitualmente se utilizan técnicas inmunocromatográficas rápidas, sencillas y de bajo coste económico. La mayoría de las técnicas comercializadas actualmente permiten la detección simultánea de GDH y las toxinas A y/o B.
- Técnicas de detección de los genes de las toxinas A y/o B: Son técnicas moleculares basadas en la amplificación de los genes que codifican las toxinas de *C. difficile*. Son técnicas bastante rápidas (entre 45 minutos y 3 horas) y presentan una elevada sensibilidad y especificidad. Adicionalmente, determinados equipos comercializados pueden detectar genes que codifican la toxina binaria y mutaciones en el gen *tcdC* relacionadas con las cepas hipervirulentas del ribotipo 027. La principal limitación es el elevado coste económico.

Otras técnicas disponibles para el diagnóstico microbiológico de la ICD son el ensayo de citotoxicidad y el cultivo toxigénico. Ambas técnicas se caracterizan por ser lentas y laboriosas lo que implica una importante demora diagnóstica de la ICD^(6,10). Debido a esto han sido reemplazadas por técnicas más rápidas para realizar el diagnóstico microbiológico de la ICD en la actividad asistencial diaria.

Todavía no se ha desarrollado una técnica que individualmente sea lo suficientemente coste-eficaz para el diagnóstico microbiológico rápido de la ICD. Como consecuencia, las principales guías nacionales e internacionales han propuesto diferentes algoritmos diagnósticos diseñados para optimizar el diagnóstico microbiológico de la ICD^(7,8,12). La mayoría de los algoritmos utilizan como técnica inicial la detección de GDH debido a su alta sensibilidad y las técnicas moleculares como técnicas confirmatorias de los resultados positivos por su elevada sensibilidad y especificidad^(6,11) (Figs. 1-3). Algunas guías proponen utilizar las técnicas moleculares de detección

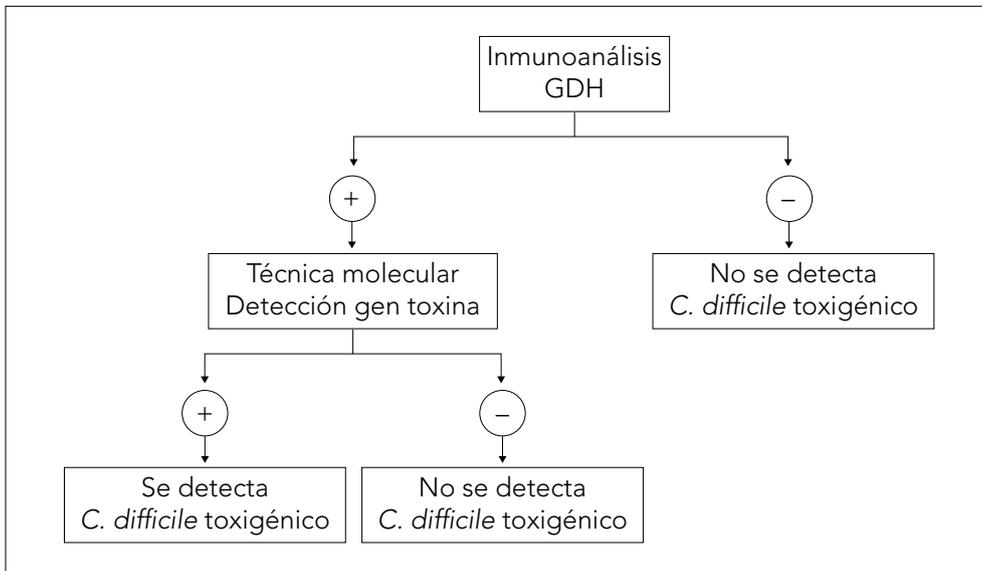


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la infección por *Clostridioides difficile* (2 pasos).

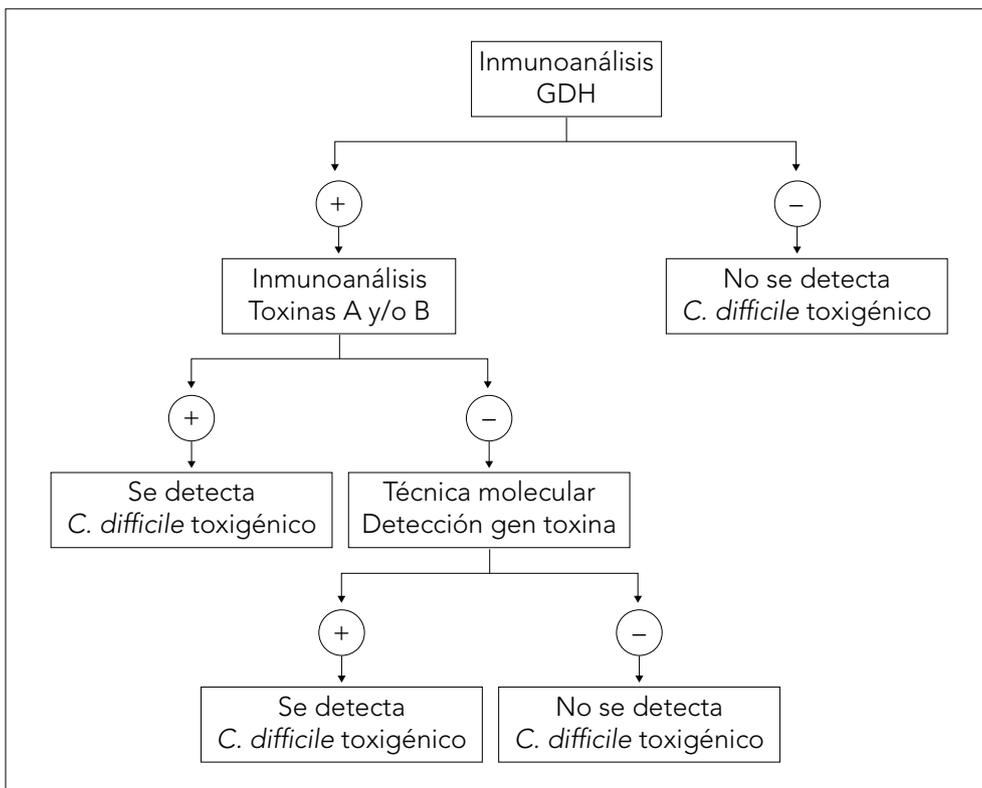


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la infección por *Clostridioides difficile* (3 pasos).

de los genes de las toxinas A y/o B como única técnica ya que las técnicas moleculares superan a otras técnicas diagnósticas cuando se aplican a pacientes que cumplen los criterios clínicos para ICD^(8,11).

Tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile*

El tratamiento antibiótico debe iniciarse exclusivamente en pacientes con síntomas de ICD. La detección de toxinas

o de *C. difficile* toxinigenic sin síntomas de infección no es una indicación para el tratamiento⁽¹⁾.

Siempre que la situación clínica del paciente lo permita, en el tratamiento de la ICD la medida inicial más importante es la interrupción del tratamiento antibiótico desencadenante con el objetivo de restablecer la microbiota intestinal normal y la observación de la respuesta clínica durante 48 horas^(6,13).

El tratamiento de la ICD debe incluir también la reposición hidroelectrolítica y evitar o retirar fármacos que afecten

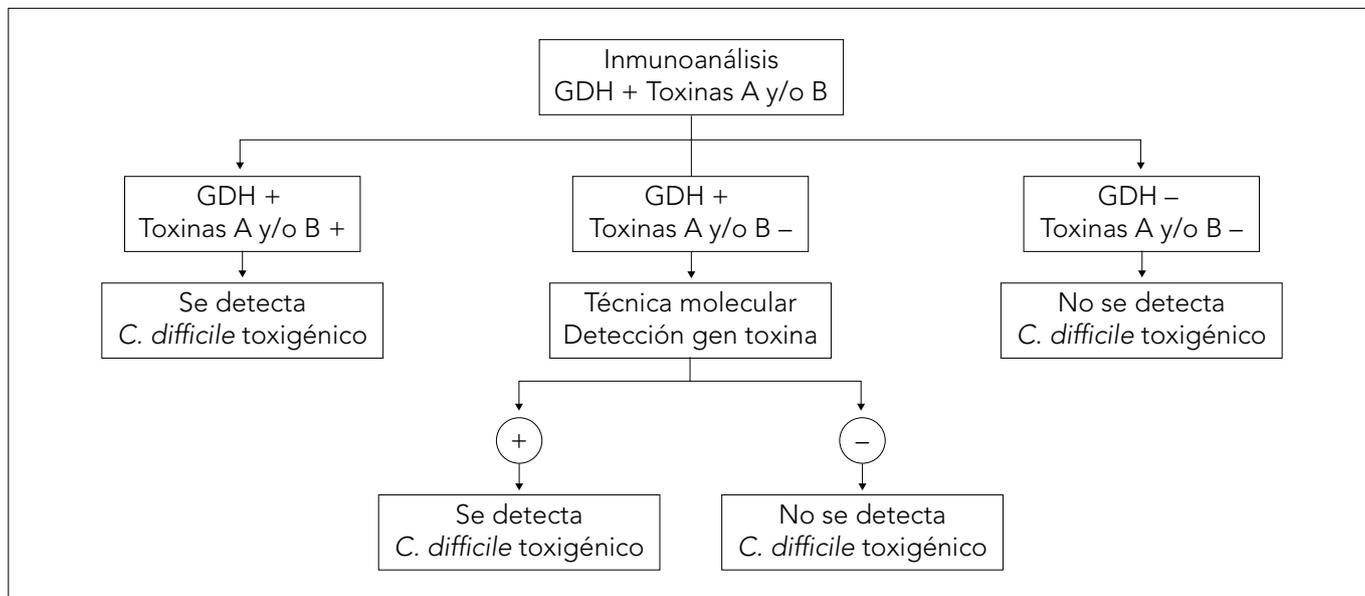


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la infección por *Clostridioides difficile* (multipaso).

a la motilidad intestinal (opiáceos y fármacos inhibidores del peristaltismo intestinal)⁽¹³⁾.

Actualmente disponemos de dos antibióticos de administración oral indicados para el tratamiento de la ICD: vancomicina y fidaxomicina. Durante varias décadas, la administración oral de metronidazol ha sido el tratamiento de primera línea recomendado en cuadros no severos de ICD. Sin embargo, debido a los diferentes estudios que indican la superioridad de vancomicina frente a metronidazol en términos de curación clínica^(8,13) y a los efectos adversos, principalmente neurológicos, derivados de la absorción sistémica de metronidazol tras dosis repetidas no se recomienda su utilización en el tratamiento de la ICD incluso en cuadros leves.

Las guías clínicas recomiendan que la selección del antibiótico para el tratamiento de la ICD se realice en función de si es un episodio inicial o una recurrencia. Sin embargo, la tendencia actual es valorar el riesgo de recurrencia desde el primer episodio de ICD^(7,13).

De forma resumida, las opciones terapéuticas para adultos propuestas por diferentes guías nacionales e internacionales incluyen^(7,13,14):

- **Episodio inicial:** vancomicina 125 mg/6 horas oral durante 10 días o fidaxomicina 200 mg/12 horas oral durante 10 días. La fidaxomicina es un antibiótico macrocíclico con espectro reducido que es la clave de su escaso efecto en la microbiota intestinal del paciente y que presenta un menor porcentaje de recurrencias que la vancomicina pero el principal inconveniente es su coste económico. Algunas guías clínicas sugieren excepcionalmente la utilización de metronidazol 500 mg/8 horas oral

durante 10 días en ICD leve exclusivamente cuando el acceso a vancomicina y fidaxomicina es limitado^(8,13,14).

- **Primera recurrencia:** la elección del tratamiento dependerá de la opción terapéutica utilizada en el episodio inicial. Fidaxomicina 200 mg/12 horas oral durante 10 días o vancomicina 125 mg/6 horas oral durante 10 días asociado a bezlotoxumab en dosis única o fidaxomicina 200 mg/12 horas oral durante 10 días asociado a bezlotoxumab en dosis única o vancomicina en pauta extendida o fidaxomicina en pauta extendida. Bezlotoxumab es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad a la toxina B de *C. difficile* neutralizando su actividad. Bezlotoxumab está indicado exclusivamente para la prevención de las recurrencias de la ICD asociado al tratamiento antibiótico.
- **Segunda y siguientes recurrencias:** la elección del tratamiento dependerá de la opción terapéutica utilizada en la recurrencia anterior. Vancomicina 125 mg/6 horas oral durante 10 días asociado a bezlotoxumab en dosis única o fidaxomicina 200 mg/12 horas oral durante 10 días asociado a bezlotoxumab en dosis única o vancomicina en pauta extendida o fidaxomicina en pauta extendida o trasplante de microbiota fecal (TMF). El TMF consiste en la transferencia de materia fecal adecuadamente procesada y preparada de un donante sano en el tracto gastrointestinal de un paciente con ICD para restaurar la microbiota intestinal normal.
La utilización de probióticos no ha demostrado, hasta el momento, eficacia terapéutica ni preventiva en la ICD por lo que no está recomendada^(7,8,13).

Bibliografía

1. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019; 38(7): 1211-21.
2. Aktories K, Schwan C, Jank T. *Clostridium difficile* toxin biology. Annu Rev Microbiol. 2017; 71: 281-307.
3. Majumdar A, Govind R. Regulation of *Clostridioides difficile* toxin production. Curr Opin Microbiol. 2022; 65: 95-100.
4. Martínez-Meléndez A, Cruz-López F, Morfin-Otero R, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. An update on *Clostridioides difficile* binary toxin. Toxins (Basel). 2022; 14(5): 305.
5. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31(4): 254-63.
6. Alcalá Hernández L, Reigadas Ramírez E, Bouza Santiago E. Infección por *Clostridium difficile*. Med Clin (Barc). 2017; 148(10): 456-63.
7. Bouza E, Aguado JM, Alcalá L, Almirante B, Alonso-Fernández P, Borges M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection: An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR). Rev Esp Quimioter. 2020; 33(2): 151-75.
8. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018; 66(7): e1-e48.
9. Salavert Lletí M. Elección del tratamiento en la diarrea asociada a *Clostridium difficile*: guías de práctica clínica o clasificaciones de riesgo. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017; 35(10): 613-6.
10. Alcalá Hernández L, Marín Arriaza M, Mena Ribas A, Niubó Bosh J. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. En: Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2015. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia53.pdf>
11. Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments. BMJ. 2019; 366: 14609.
12. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect. 2016; 22 (Suppl 4): S63-81.
13. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021; 27 (Suppl 2): S1-S21.
14. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. Clin Infect Dis. 2021; 73(5): e1029-e44.

Situación actual y futuras perspectivas de la transferencia de microbiota fecal

Carmen Ezpeleta Baquedano¹, Carmen Martín Salas¹, Celia Morales González², Juan Basterra Cossío², Rosa del Campo Moreno³

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. ²Mikrobiomik Healthcare Company, Derio, Bilbao.

³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Correspondencia: R. del Campo Moreno (rosacampo@yahoo.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):131-133

Los estudios que abordan la contribución de la microbiota intestinal a la salud humana habitualmente determinan la composición del ecosistema mediante secuenciación masiva tras amplificación de un fragmento del gen 16S rADN. Posteriormente se buscan las diferencias estadísticamente significativas entre grupos de sujetos con una determinada patología y sus respectivos controles sanos. A la desviación de la “norma”, de los controles sanos, se ha denominado disbiosis, aunque por el momento no se han establecido puntos de corte ni una definición concreta. Existen muchas expectativas acerca de la capacidad de la transferencia de microbiota fecal (TMF) para corregir esta disbiosis o desequilibrio, pero sin evidencia científica suficiente. Además de la composición, cada día surgen más interrogantes acerca de la funcionalidad; de sobra sabemos que el genotipo bacteriano puede diferir de su fenotipo, ya que la regulación génica está sometida a numerosos condicionantes.

Desde la incorporación de la TMF a la práctica clínica en 2015, la infección recurrente por *Clostridioides difficile* (CDI), particularmente tras la segunda recidiva, continúa siendo la única indicación médica de la TMF. Se ha propuesto adelantar la intervención, incluso a episodio primario sin recurrencia. Para desarrollar CDI, la microbiota debe estar obligatoriamente desestructurada, generalmente tras una importante exposición de antimicrobianos de forma puntual. Por otro lado, la mayoría de las enfermedades a las que se atribuye contribución microbiana, suelen corresponder con procesos crónicos de larga evolución. Esta temporalidad

es crucial, ya que la eficacia y sobre todo los regímenes de dosificación óptimos de la TMF pueden ser radicalmente diferentes de los que se usan en CDI. Esta cuestión no ha sido suficientemente abordada por el momento y los ensayos clínicos en enfermedades crónicas se realizan utilizando las dosis y pautas propuestas para CDI.

Otra importante laguna de conocimiento en este campo son las reglas que rigen la ecología intestinal; la microbiota autóctona dispone de herramientas para evitar la colonización de la microbiota invasora. Además de competir entre sí por los nutrientes, las bacterias producen bacteriocinas, colicinas y microcinas, proteínas antimicrobianas que atacan a otras especies bacterianas filogenéticamente relacionadas. También se ha demostrado que las células humanas de la mucosa intestinal producen compuestos con actividad antimicrobiana, como como las defensinas, las catelicidinas y la lisozima. Por último, el viroma intestinal es un gran desconocido, y en concreto los bacteriófagos inducen la lisis bacteriana dirigida. Todos estos factores contribuyen al éxito o fracaso de una TMF pero nunca han sido correctamente dimensionados.

La regulación legislativa de la TMF es compleja y depende de cada país. En España, las heces se consideran medicamento, con legislación que asegure un procesamiento correcto y una indicación con beneficio claro. Recientemente se han producido alertas de seguridad por transmisión de infecciones bacterianas por microorganismos resistentes a los antibióticos, aunque este punto debería ser excluyente durante el proceso de validación del donante. Implantar

la TMF en un centro sanitario requiere un gran esfuerzo organizativo, se necesita seleccionar donantes, procesar las muestras de heces, preparar y administrar el producto una vez establecida la indicación, todo ello asegurando la trazabilidad donante-receptor. La mayoría de los centros sanitarios no disponen de los recursos necesarios y ello ha propiciado el desarrollo de compañías farmacéuticas, en nuestro país la empresa Mikrobiomik®, que ofrecen el producto final en forma de cápsulas de heces liofilizadas o preparados para instilar mediante colonoscopia. Otras compañías están apostando por consorcios de cepas para evitar administrar las heces completas.

La fabricación de cápsulas con heces liofilizadas simplifica mucho el proceso, pero es necesario disponer del aparataje y de experiencia en liofilización. En los últimos años, los notables avances han facilitado una mejor organización y una mayor eficacia de los procedimientos, particularmente por el uso de donantes no emparentados a través de los bancos de heces. Sin embargo, autorizar donantes, y lo que es más importante, fidelizarlos no es tarea fácil. La batería de pruebas para validar a los donantes es cada vez más extensa, y solo una pequeña parte de la población puede llegar hasta el final del proceso. La emergencia del SARS-CoV-2 y del virus de la viruela del mono ha obligado a actualizar los procedimientos de cribado de los donantes y es un buen ejemplo del riesgo de transmisión insospechada de patógenos (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-additional-safety-protections-0>). Además, la logística de la donación complica el proceso, las bacterias anaerobias de las heces comienzan a morir tras la deposición de las heces por el contacto directo con el oxígeno y es necesario procesarlas en el mínimo tiempo posible. Para minimizar esto se han diseñado dispositivos que mantienen las heces en anaerobiosis y que siempre deben usarse en el caso de que no se pueda asegurar la entrega de las heces en menos de 6 horas desde la deposición.

Los estudios de seguimiento a largo plazo de cohortes sugieren la seguridad del TMF, pero la interacción de una microbiota extraña con la microbiota del receptor plantea la cuestión de los posibles efectos adversos a medio y largo plazo, ya que la selección cuidadosa de donantes sanos no garantiza que su microbiota pueda codificar para una enfermedad que aún no ha sido diagnosticada. En este sentido son muchos los detractores de TMF indiscriminadas y sin evidencias que aseguren el beneficio del paciente. Al fin y al cabo, estamos expuestos a una amplia variedad de microorganismos de forma continua a través de la alimentación y la interacción social, y la única ventaja que aporta la TMF es la inoculación directa de un ecosistema completo.

La patología en la que más esfuerzos se han realizado para dilucidar el papel potencial de la TMF es en la enfermedad inflamatoria intestinal, en particular la colitis ulcerosa. Un

metaanálisis reciente de ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo ha demostrado beneficios en términos de remisión clínica y endoscópica. Aunque estos resultados son prometedores, apenas se dispone de resultados a largo plazo y se desconoce, por ejemplo, si son necesarias dosis de mantenimiento o adicionales.

El síndrome del intestino irritable es una de las patologías digestivas más frecuentes, pero también una de las más heterogéneas, en la que probablemente coexisten múltiples entidades. Diversos estudios han revelado una alteración en la composición de la microbiota, probablemente relacionada con las numerosas estrategias terapéuticas que han intentado sin éxito estos pacientes. Una reciente revisión sistemática que incluyó a 254 pacientes con TMF no ha demostrado superioridad sobre el placebo. Sin embargo, algunos autores sugieren que la respuesta podría estar condicionada por la vía de administración y el donante.

El uso de TMF para optimizar la respuesta al tratamiento inmunomodulador del cáncer es un área de extraordinario interés. Las interacciones de la microbiota intestinal con los fármacos contra el cáncer son complejas e incluyen aspectos tanto farmacocinéticos (metabolismo o degradación enzimática) como farmacodinámicos (inmunomodulación), por lo que se ha acuñado el término farmacomicrobioma. La traslación de esta ciencia básica a la clínica está empezando a ponerse a prueba con, por ejemplo, la respuesta a la reinducción notificada recientemente en algunos pacientes con melanoma metastásico refractario al anti-PD-1.

La descripción de la erradicación de bacterias multiresistentes tras la TMF para la CDI ha impulsado el uso de esta estrategia en varios proyectos de investigación y ensayos clínicos. Aunque los casos aislados y las series permiten cierto optimismo. En los próximos años, esperamos los resultados de ensayos aleatorizados como el KAPEDIS25 para responder a las preguntas que surgen en torno a esta estrategia, como la duración del efecto, la conveniencia o no de administrar antibióticos no absorbibles previamente y la vía de administración más conveniente.

El denominado “eje intestino-cerebro” ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años. Varios estudios sugieren un papel importante de la microbiota intestinal en la fisiopatología de muchos trastornos neurológicos en los que son frecuentes las alteraciones gastrointestinales. De hecho, se ha encontrado una composición diferente de la microbiota intestinal en comparación con controles sanos en varios trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson, los trastornos del espectro autista, la epilepsia y la neuromielitis óptica, entre otros. Sin embargo, estas asociaciones obviamente no implican causalidad. Como muestra una reciente revisión narrativa, las pruebas sobre la posible utilidad de la TMF en patologías neurológicas son aún preliminares y sólo se dispone de unos pocos ensayos clínicos con resultados claros.

Los modelos experimentales animales han revelado diversos mecanismos que relacionan la microbiota intestinal con la obesidad y los trastornos metabólicos, como el aumento de la utilización de la energía, que favorece la deposición de grasa, afecta a la saciedad y promueve la inflamación sistémica. Por lo tanto, existe un enorme interés en las terapias que modifican la microbiota intestinal para corregir estos trastornos. De nuevo, las pruebas sobre la eficacia de la TMF en la obesidad y el síndrome metabólico siguen siendo escasas. Un metaanálisis reciente de 6 ensayos ha mostrado reducciones de la hemoglobina glucosilada y aumentos del colesterol HDL a las 6 semanas, pero sin conseguir reducir el peso de los pacientes.

Por último, se ha demostrado fehacientemente que la microbiota intestinal desempeña un papel importante en la cirrosis hepática y sus complicaciones, especialmente la encefalopatía hepática, lo que hace de la modificación de la microbiota intestinal una diana terapéutica atractiva. Varios estudios preliminares han sido alentadores, mostrando mejoras en los aspectos cognitivos de los pacientes y una reducción de los episodios de encefalopatía hepática. Se necesitan estudios más amplios para confirmar estos resultados y responder

a las cuestiones que se plantean, como la seguridad, la vía óptima de administración y la dosis necesaria.

En resumen, en la actualidad la única indicación médica de la TMF es el tratamiento de la CDI. La disponibilidad de esta técnica implica esfuerzos logísticos y de gestión que deberán ser resueltos por la industria farmacéutica o por instituciones públicas nacionales o regionales apoyadas por normativas específicas. Las múltiples funciones fisiológicas de la microbiota y su implicación en patologías específicas han generado un extraordinario interés por utilizar TMF en otras áreas en las que actualmente nos encontramos en fases puramente experimentales. Mientras que para la CDI “cualquier” microbiota de “cualquier” donante es eficaz, no sabemos si para otros procesos serían necesarios donantes o microbiota con características específicas, o deberíamos ajustar la posología en tiempo y dosis.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III mediante los proyectos PI20/00164 e ICI21/00012 a Rosa del Campo.

Microbiota intestinal y neurotransmisores en trastornos funcionales digestivos

Silvia Gómez Senent

Médico de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Correspondencia: silviagsenent@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):134-136

Dentro de los trastornos funcionales digestivos (TFD), el síndrome de intestino irritable (SII) es el más relevante.

El SII es el trastorno funcional gastrointestinal más común y un motivo de consulta frecuente. Se estima que aproximadamente el 3% de las consultas de Atención Primaria y el 16-25% de las de gastroenterología son debidas al SII

El SII se caracteriza por la presencia de dolor abdominal recurrente asociado a alteraciones del ritmo deposicional, ya sea en forma de estreñimiento, de diarrea, o de ambas, basándose en la escala de Bristol; la hinchazón y la distensión abdominal son muy frecuentes en el SII. De acuerdo con los criterios de Roma IV, el SII se diagnostica por la presencia de dolor abdominal recurrente que debe estar presente al menos un día a la semana, con dos o más de las siguientes características:

- a) Se asocia a la defecación.
- b) Está relacionado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones.
- c) Está relacionado con un cambio en la consistencia de las deposiciones.

En cuanto a los requerimientos de duración de las molestias, hay que tener en cuenta que los criterios deben cumplirse durante los últimos tres meses y los síntomas, haber comenzado un mínimo de seis meses antes del diagnóstico.

Aunque la etiopatogenia exacta no se conoce completamente. El enfoque tradicional se ha centrado en las alteraciones de la motilidad y en la hipersensibilidad visceral. Los estudios más recientes han considerado el papel de la serotonina, la microinflamación, alteraciones de la microbiota intestinal y la hiperpermeabilidad intestinal como factores implicados en

la fisiopatología del SII. También está considerándose el papel de la sensibilización alimentaria y la predisposición genética. Se ha descrito un aumento de los niveles de serotonina en el SII-diarrea y un descenso en el SII-estreñimiento, y se han desarrollado fármacos que actúan sobre los receptores de la serotonina que han mejorado los síntomas, aunque limitados por sus efectos secundarios. Numerosos estudios han encontrado un aumento de mastocitos y de su actividad en la mucosa intestinal que podría representar un estado de inflamación de bajo grado. Otros estudios han demostrado cambios cualitativos y cuantitativos en la microbiota intestinal de forma heterogénea y estudios preliminares con probióticos y antibióticos no absorbibles parecen mejorar los síntomas del SII, sobre todo la diarrea y la flatulencia. Por tanto, la patogenia del SII tiene un origen multifactorial con implicación de factores genéticos y ambientales (dieta, estrés, infecciones y cambios en la microbiota). Estos últimos podrían modificar la permeabilidad intestinal promoviendo cambios microinflamatorios capaces de alterar la motilidad, la secreción y la sensibilidad visceral.

Disbiosis en el SII

La alteración en la composición de la microbiota intestinal (*disbiosis*) puede desempeñar un papel en la patogenia y sintomatología del SII. Los pacientes con SII tienen alteraciones cuantitativas de diferentes cepas bacterianas en comparación con población sana, así como menor diversidad bacteriana

En un estudio se comprobó que la microbiota intestinal de los pacientes con SII presenta un aumento de los miem-

bros del género Firmicutes, a costa de los miembros de los Bacteroidetes, resultando en un aumento de dos veces la proporción de Firmicutes/Bacteroides en los pacientes con SII. Se encontró que los niveles del género *Faecalibacterium* (firmicutes) que incluye *F. prausnitzii*, se redujeron en los subgrupos de pacientes con SII en comparación con los controles.

Eje microbiota-intestino-cerebro

Los tres sistemas encargados del mantenimiento de la homeostasis son el sistema nervioso, endocrino e inmunitario. Estos tres sistemas se comunican entre sí:

- Los mediadores del sistema nervioso, los neurotransmisores (NT), ejercen efectos en las células endocrinas e inmunitarias.
- Los mediadores del sistema endocrino, las hormonas (H), actúan en las células del sistema nervioso e inmunitario
- Los mediadores del sistema inmunitario, las citoquinas (C), actúan sobre el sistema nervioso y endocrino.

En el tubo digestivo existen extensiones de estos sistemas, ya que hay presencia de células nerviosas, inmunitarias y endocrinas. Por ello, todas esas sustancias, anteriormente mencionadas, pueden dirigirse a través del nervio vago o torrente sanguíneo, al sistema nervioso central (SNC), y ejercer su función.

Estudios recientes destacan que la microbiota intestinal desempeña un papel en la inflamación y la disfunción inmune a través del eje intestino-cerebro, lo que puede contribuir a la fisiopatología del SII

Actualmente, la evidencia disponible ha demostrado que los neurotransmisores en el sistema gastrointestinal podrían ser importantes para regular el eje microbiota-intestino-cerebro en el SII.

Los neurotransmisores son producidos no solo por las células huésped, sino también por la microbiota intestinal, por lo tanto, los microbios intestinales también afectan el sistema nervioso central (SNC) a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Un estudio reciente reveló que los cambios en la microbiota intestinal pueden contribuir a la comunicación mutua entre el cerebro y el intestino, y pueden cambiar la respuesta cortical a través de la estimulación neuroendocrino-inmune. Por ejemplo, se cree que la patogénesis de la depresión puede estar relacionada con los microbios intestinales, que son indispensables en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y desempeñan un papel crucial en la regulación de los neurotransmisores en el SNC.

En pacientes con SII, las manifestaciones fisiológicas están estrechamente relacionadas con los neurotransmisores, incluida la motilidad gastrointestinal anormal, las anomalías sensoriales viscerales, las anomalías sensoriales centrales, la ansiedad y la depresión. Los cambios en la composición microbiana y la metabólica están relacionados con la anomalía en la expresión de neurotransmisores en el aparato

digestivo, y también influirían en las vías neuronales intestinales que controlan la función sensoriomotora intestinal.

El 5-hidroxitriptófano (5-HT), es el precursor de la serotonina. El 5-HT en el cuerpo se sintetiza a partir del aminoácido esencial triptófano (Trp) tanto en el cerebro como en el intestino, y la mayor parte (aproximadamente el 95 % del 5-HT total) reside en el tracto digestivo y se produce y almacena principalmente en células enterocromafines (EC), localizadas en el tubo digestivo.

Las EC son las células endocrinas más características del intestino, y pueden transformar el triptófano en 5-HT a través de Trp hidroxilasa 1 (TPH1).

La 5-HT periférica juega un papel esencial en la regulación de la sensación intestinal, el movimiento, la secreción de las glándulas intestinales, la permeabilidad intestinal y el mantenimiento del equilibrio intestinal pero no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Se cree que la producción de 5-HT en el intestino está regulada por la microbiota intestinal, y además se conoce que ésta puede provocar cambios en el nivel plasmático de Trp.

Dopamina

La dopamina regula el comportamiento motivado por la recompensa y es sintetizado tanto por el sistema nervioso central y el periférico, así como por los riñones y el intestino.

Es precursor de norepinefrina y la epinefrina. La dopamina es fundamental en múltiples procesos fisiológicos, incluidos la atención, la motivación, la recompensa, la emoción, la memoria y el apetito.

En los últimos estudios se ha observado que existe una modulación entre la microbiota intestinal y la dopamina y la norepinefrina y epinefrina.

GABA

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es un aminoácido derivado del glutamato, que es un importante mediador de la transmisión inhibitoria en el sistema nervioso y del desarrollo cerebral.

Hay diferentes estudios que hablan de la influencia directa de la microbiota intestinal en el metabolismo del GABA.

A consecuencia de esto, se han hecho varios ensayos en animales sobre la suplementación con cepas probióticas, productoras de GABA, que redujeron el dolor en pacientes con SII.

Histamina

La histamina se produce a partir del aminoácido L-histidina en mastocitos y basófilos, pero también en ganglios linfáticos, timo y células gastrointestinales.

La histamina es un regulador importante en diversas respuestas inmunitarias, como alergias e inflamación, y también puede modular la motilidad del tracto gastrointestinal, aumentar la permeabilidad de la mucosa intestinal y afectar

la secreción de iones de la mucosa, por ello está implicada en la consistencia de las heces.

Como los neurotransmisores mencionados anteriormente, la histamina también puede ser producida por algunas cepas de microorganismos, como *E. coli* y *Morganell morganii*.

Conclusiones

En la actualidad, la microbiota intestinal está estrechamente implicada en la fisiopatología del SII. Y además, se confirma una comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el SNC.

Estos estudios han informado que no solo la microbiota produce una serie de neurotransmisores, sino que éstos interactúan con la misma.

Esto sugiere que los neurotransmisores deben recibir más atención en futuros estudios del eje microbiota-intestino-cerebro, y por tanto en la fisiopatología del SII.

Bibliografía

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1393-407.
2. Kellow JE, Eckersley CM, Jones MP. Enhanced perception of physiological intestinal motility in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1991; 101: 1621-7.
3. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013; 62: 159-76.
4. Ringel Y, Ringel-Kulka T. The intestinal microbiota and irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49 Suppl 1: S56-9.
5. Ringel Y, Maharshak N. Intestinal microbiota and immune function in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013; 305: G529-41.
6. Ringel-Kulka T, Benson AK, Carroll IM, Kim J, Legge RM, Ringel Y. Molecular characterization of the intestinal microbiota in patients with and without abdominal bloating. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 310: G417-26.
7. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF, Nugent AC. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015; 277: 32-48.
8. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Di Nardo G, De Giorgio R, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(11): 2560-8.
9. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress*. 2016; 4: 23-33.
10. Wu M, Tian T, Mao Q, Zou T, Zhou CJ, Xie J, et al. Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice. *Transl Psychiatry*. 2020; 10(1): 350.
11. Jing F, Zhang J. Metabolic kinetics of 5-hydroxytryptamine and the research targets of functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci*. 2014; 59(11): 2642-8.
12. Wang JK, Yao SK. Roles of gut microbiota and metabolites in pathogenesis of functional constipation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021; 2021: 5560310.
13. Hyman SE. Neurotransmitters. *Curr Biol*. 2005; 15(5): R154
14. Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, et al. Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut-brain axis. *J Cell Physiol*. 2017; 232(9): 2359-72.
15. Shajib MS, Khan WI. The Role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015; 213(3): 561-74.
16. Khan WI, Ghia JE. Gut hormones: Emerging role in immune activation and inflammation. *Clin Exp Immunol*. 2010; 161(1): 19-27.
17. Liu N, Sun S, Wang P, Sun Y, Hu Q, Wang X. The mechanism of secretion and metabolism of gut-derived 5-hydroxytryptamine. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(15): 7931.
18. Chen M, Ruan G, Chen L, Ying S, Li G, Xu F, et al. Neurotransmitter and intestinal interactions: Focus on the microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 817100.
19. Kleinridders A, Pothos EN. Impact of brain insulin signaling on dopamine function, food intake, reward, and emotional behavior. *Curr Nutr Rep*. 2019; 8(2): 83-91.

Necesidades de salud y cuidado integral en trastornos digestivos funcionales

Esther Martínez de Miguel

Directora del Grado en Enfermería. Facultad de Ciencias de la Vida y la Naturaleza. Universidad Nebrija. Madrid.

Correspondencia: emartinezmi@nebrija.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):137-141

Resumen

La implicación del eje intestino-cerebro en los Trastornos Digestivos Funcionales (TDF), actualmente “Disorders of Gut-Brain Interaction” (DGBI), supone un importante cambio de paradigma en su enfoque diagnóstico y terapéutico. Este eje debe ser considerado más allá de estos dos aspectos clínicos, como la oportunidad para romper con el estigma y la responsabilización del paciente, especialmente en lo referente a la relación de la enfermedad con el equilibrio psicoemocional.

Aspectos como la interacción enfermedad-sistema de salud, la incongruencia profesional-paciente, la expectativa de curación (en “ausencia de alteración”) versus la realidad de la cronicidad, o el coste económico directo e indirecto de este espectro de trastornos, son señalados por la evidencia científica como responsables de la pobre calidad de vida de los pacientes con DGBI. Atender las necesidades derivadas de estos aspectos requiere aumentar la formación y sensibilización de los profesionales y mejorar las habilidades de comunicación en pro de una mejor interacción enfermedad-sistema y una mayor congruencia profesional-paciente, tanto en la interpretación de la enfermedad, como en la percepción de gravedad y el enfoque de tratamiento. Exige además la reasignación de recursos basada en aspectos como la prevalencia, los costes directos e indirectos y el impacto en la calidad de vida de las personas con DGBI.

El objetivo de esta revisión es recorrer estos aspectos, no siempre suficientemente considerados, y proponer en base a la evidencia científica disponible, líneas de atención e investi-

gación capaces de dar una respuesta integral a las necesidades reales de salud de los pacientes con DGBI.

Introducción

Los Trastornos Digestivos Funcionales (TDF) se presentan con frecuencia como un complejo cuadro clínico cuyo abordaje terapéutico supone un reto para el que los profesionales, el sistema y los propios pacientes no siempre están preparados.

Este reto, que incluye el proceso diagnóstico y el tratamiento, abarca también aspectos menos obvios pero determinantes en la percepción del estado funcional y la calidad de vida de los pacientes, como la interacción de las características de la enfermedad con el sistema de salud o las implicaciones de la relación enfermedad-problemas psicoemocionales^(1,2).

En su origen, los TDF eran con frecuencia interpretados como invenciones o imaginaciones de los pacientes, secundarias a diversos factores socio-emocionales y con una fuerte conexión con el estrés psicológico, determinando esto la orientación terapéutica y no habiéndose revelado hasta hace unos años la implicación en este sentido del eje intestino-cerebro^(2,3).

El rol de este eje en TDF como el Síndrome de Intestino Irritable (SII) es de creciente interés dado el carácter bidireccional del vínculo entre la neuroinflamación o los trastornos comunes de salud mental y la alteración de la salud gastrointestinal⁽⁴⁾. La literatura científica actual respalda el rol central del microbioma intestinal en el eje bidireccional

intestino-cerebro, y promueve la modulación del mismo como un objetivo terapéutico para los trastornos digestivos funcionales capaz de influir tanto en la evolución natural de la enfermedad, como en la salud psicológica⁽²⁻⁴⁾.

El carácter bidireccional del eje I-C es clave no solo a nivel terapéutico, para la modulación de los sistemas nervioso central y digestivo como mejor enfoque de tratamiento, sino también en la interpretación que los pacientes, su entorno y los profesionales hacen de los TDF. Esta revisión pretende ser una invitación desde la evidencia científica a abordar las necesidades de salud de los pacientes con este tipo de alteraciones de una forma integral, desde la comprensión del cambio de paradigma en torno al concepto de TDF y de los factores que determinan más allá del tratamiento médico-farmacológico, sus necesidades de salud.

Estigma y congruencia profesional-paciente

De forma clásica los Trastornos Funcionales Digestivos fueron definidos como la presentación crónica o recurrente de una combinación variable de síntomas gastrointestinales en ausencia de alteraciones estructurales, bioquímicas o infecciosas⁽⁵⁾.

La ausencia de alteraciones se ha relacionado por una parte con la no disponibilidad de test biológicos específicos para el diagnóstico y por otra con el amplio espectro de síntomas individuales, tanto gastrointestinales como extraintestinales, de escasa sensibilidad y especificidad, que presentan las personas con TDF⁽⁵⁾. Así, la falta de comprensión de la fisiopatología exacta de los TDF ha hecho que a pesar de su alta prevalencia las herramientas diagnósticas disponibles estén restringidas y el abordaje terapéutico sea complejo y fundamentalmente sintomático⁽⁶⁾. Esta complejidad ha influido también en la investigación, que se ha visto obstaculizada por la falta de estandarización en términos de definición y gravedad de la enfermedad.

La búsqueda de respuestas en este sentido ha impulsado el constante desarrollo y revisión de los conocidos Criterios de Roma, actualmente en su IV versión para población adulta, que reflejan el consenso para el diagnóstico clínico de los TDF^(7,8). En las diferentes revisiones la clasificación propuesta ha ido cambiando e incluso se han adoptado nuevas entidades, buscando siempre alcanzar un mejor entendimiento de los TDF⁽¹⁾.

La propia terminología ha sido objeto de debate y modificaciones, siendo sustituido, en un importante cambio de paradigma en los Criterios de Roma IV, el término TDF por “Disorders of Gut-Brain Interaction” (DGBI), desórdenes de interacción intestino-cerebro, entendiendo que define mejor el papel central del Sistema Nervioso Entérico (SNE), comúnmente llamado segundo cerebro⁽⁸⁾. El eje cerebro-entérico, al que hace referencia el nuevo término, es el sustrato neuroanatómico del modo en que los factores psicosociales influyen en el tracto gastrointestinal y viceversa⁽⁹⁾.

El término “funcional” puede ser limitante, y sus diversas acepciones y atribuciones han contribuido al estigma para parte de los profesionales sanitarios, pacientes y familiares. Esto parece guardar relación, por un lado, con las creencias clásicamente occidentales que contraponen la enfermedad “orgánica” (anomalías bioquímicas o histopatológicas observables) y la enfermedad “funcional” (percepción de mala salud sin alteraciones observables) y por otro, con las asociaciones de esta última con factores psicosociales^(1,10). Tanto la definición clásica de los TDF como la propia nomenclatura contribuyen al estigma en torno a este grupo de trastornos digestivos, en los que, con frecuencia, se responsabiliza al paciente de la enfermedad y la persistencia de los síntomas en ausencia de alteraciones observables. Tanto la incongruencia en la percepción de gravedad y calidad de vida entre gastroenterólogos y pacientes como el diagnóstico “funcional” correlacionan con angustia y malestar psicológico, ocurriendo este en un contexto multifactorial donde las características del trastorno interactúan con las del sistema de salud⁽¹⁾.

Drossman mostró cómo entre gastroenterólogos de 18 países diferentes implicados en la atención de pacientes con TDF, el significado atribuido a estas enfermedades (con solo 2 excepciones, Japón y Hungría), es el de un trastorno psicológico o la ausencia de enfermedad orgánica, con frecuencia cargado de connotaciones peyorativas hacia el paciente⁽¹⁰⁾. Estudios recientes manifiestan falta de voluntad e incomodidad en el manejo de pacientes con DGBI entre estudiantes/residentes de medicina, existiendo además una escasa dedicación académica en torno a estos trastornos⁽¹¹⁻¹³⁾.

A pesar de tener el SII una prevalencia 10 veces superior a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y afectar de forma similar a la calidad de vida, los profesionales de gastroenterología prefieren atender pacientes con EII, existiendo enormes diferencias no solo en la dedicación académica, sino también en la relevancia científica (ratio de publicaciones EII:SII de 4:1), además de una clara tendencia a estigmatizar el SII⁽¹³⁾. De forma consistente con estos datos, otro estudio muestra que más del triple de pacientes con SII informan de niveles moderados-altos de estigma percibido (27 %), en comparación con pacientes con EII (8%)⁽¹⁴⁾.

Así, aunque hoy en día los criterios de Roma definen la implicación y bidireccionalidad del eje intestino-cerebro en los DGBI, y son ampliamente aplicados en la investigación epidemiológica, los estudios fisiopatológicos, los ensayos de tratamiento y la práctica clínica⁽⁸⁾, la potencia del imaginario derivado de la definición original de los TDF y el estigma resultante, son aún una realidad que afecta negativamente a la vivencia de enfermedad de los pacientes⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Los mecanismos complejos que subyacen a las alteraciones en la comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el cerebro tienen un papel vital en la patogénesis y son claves para la comprensión del fenómeno de la enfermedad en los DGBI⁽⁶⁾. La comprensión amplia de este

eje, incluyendo la traducción de sus vías de comunicación en los síntomas, signos y vivencias diarias de los pacientes, es imprescindible no solo para la implementación de un tratamiento exitoso, sino también para mejorar la relación sistema-profesional-paciente y la congruencia entre sus interpretaciones de la enfermedad. En este sentido, posibles intervenciones orientadas al aumento de la conciencia y la educación sobre los trastornos de la interacción cerebro-intestino podrían mejorar los resultados de los pacientes⁽¹¹⁾ y las habilidades de comunicación efectivas constituyen una herramienta especialmente necesaria para mejorar la aceptación y la adherencia al tratamiento del paciente^(12,14).

Algunos estudios afirman por ejemplo que la decisión de prescribir un neuromodulador para los síntomas gastrointestinales se basa en razones que a menudo no son consistentes con la comprensión del paciente sobre su uso. Esta falta de concordancia “profesional-paciente” a menudo se relaciona con una perspectiva dualista en la que los medicamentos que se recomiendan al paciente son vistos como “psiquiátricos”, en lugar de estar relacionados con el tratamiento de un trastorno de la interacción intestino-cerebro^(8,10,14). Este hecho puede tener implicaciones muy relevantes en la práctica clínica, afectando negativamente a la adherencia al tratamiento, e incluso provocando el rechazo de tratamientos válidos por considerar que el abordaje se está centrando en el área psicológica e incluso psiquiátrica, lo que no es concordante con la percepción e interpretación de enfermedad del paciente.

Cronicidad e interacción enfermedad-sistema

En las últimas décadas han aumentado el interés y la relevancia de los DGBI en nuestro contexto sanitario, habiéndose desarrollado nuevas líneas terapéuticas orientadas a la modulación de la interacción bidireccional entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central. Sin embargo, esto no ha permitido de momento contar con un tratamiento curativo de forma que los DGBI conservan una elevada prevalencia y un marcado carácter crónico, que se acompaña de importantes repercusiones personales, sanitarias y socioeconómicas^(2,6,15).

Existe por tanto una discordancia del clásico término “funcional” con la expectativa de resolución, no ajustándose a la realidad clínica de las personas afectadas por un TDF/DGBI. La Real Academia de la Lengua Española ofrece la siguiente definición del término funcional:

“adj. Med. Dicho de un síntoma o un trastorno: Que comporta una alteración morbosa de los órganos no acompañada de lesiones visibles, que es, por lo tanto, susceptible de desaparición rápida y total” (RAE).

Sin embargo, y a pesar de los avances en neurogastroenterología, los TDF/DGBI continúan incapacitando a los pacientes y la cronicidad de su sintomatología requiere una atención que en términos de recursos el sistema no siempre provee^(6,8). Esto altera una de las principales fuentes de

malestar de estos pacientes, la interacción enfermedad-sistema^(2,15), existiendo un desequilibrio entre la relevancia de DGBI como SII y los recursos que se brindan. Si bien el coste económico en medicación es menor para el sistema que en otras enfermedades (como la EII), el coste social es muy importante en ambos casos (ej.: absentismo del 21% y 18% respectivamente) y ambas patologías alteran, de manera similar la calidad de vida⁽¹²⁾.

El conocimiento del eje I-C y su uso como diana terapéutica puede potencialmente reducir para el sistema los costes directos e indirectos derivados de la atención a pacientes con DGBI (por un menor uso de la atención médica y un menor coste relacionado con los medicamentos), pero es importante considerar el elevado coste y la no financiación de los fármacos orientados a aspectos clave de este eje, como la permeabilidad intestinal y la modulación del microbioma. Esta carga recae entonces sobre el paciente, lo que contribuye a agravar el estigma y las dificultades e incongruencias en su interacción con el sistema de salud, y pone en riesgo los principios de equidad y accesibilidad del sistema de salud. Un estudio orientado a evaluar la carga económica del SII en seis países europeos (Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y el Reino Unido) sitúa el coste directo medio más alto para el sistema de salud en Reino Unido y el coste directo más elevado para el paciente en España⁽¹⁶⁾.

Dada la sustancial carga económica para los pacientes, los sistemas de salud y la sociedad, los DGBI deberían incluirse en las prioridades de la agenda de salud pública. Para reducir las desigualdades y el desequilibrio entre necesidades y recursos en la atención a los pacientes con DGBI es fundamental realizar cambios drásticos tanto en aspectos educativos, como en habilidades de comunicación y priorización de recursos según las demandas y necesidades de los pacientes.

Por otro lado, para asignar recursos de una forma racional y eficiente, es importante mejorar la investigación epidemiológica. En el caso de los DGBI existen diversos obstáculos para lograr una imagen epidemiológica clara, destacando la ausencia de biomarcadores, la multitud de criterios diagnósticos utilizados a lo largo de los años y la naturaleza heterogénea de la metodología utilizada en las encuestas epidemiológicas. Con frecuencia, esta dificultad es poco considerada a la hora de valorar las cargas y costes directos e indirectos y sin embargo, para comprender verdaderamente la carga de la enfermedad, asignar recursos de atención médica e investigación, e incentivar y priorizar nuevos tratamientos, es importante contar con datos como las tasas de prevalencia⁽¹⁷⁾.

Necesidades de salud y cuidado integral

Las personas con DGBI son significativamente más propensas que aquellas sin DGBI a demandar atención médica, consumir medicamentos y puntuar más bajo en calidad de vida relacionada con la salud de forma que, aunque no aso-

cian mortalidad, el coste personal, económico y social asociado es significativo^(11,12,18). Sin embargo, los pacientes con DGBI no siempre reciben una atención sanitaria adecuada y con frecuencia enfrentan un estigma que afecta negativamente a la interpretación, la percepción de gravedad y la evolución de su enfermedad^(12,13).

Los desafíos del enfoque terapéutico y la respuesta insuficiente del paciente a los tratamientos habituales o rutinarios exigen un enfoque más eficaz, que contemple la heterogeneidad de los DGBI y se centre en una atención individualizada^(11,18).

El nuevo paradigma en torno al eje intestino-cerebro ofrece un marco propicio para una aproximación integral e individualizada a los DGBI, buscando la congruencia profesional-paciente, atendiendo a aspectos relevantes de la interacción enfermedad-sistema, y combatiendo el estigma derivado de las connotaciones de trastorno “funcional”. Un enfoque centrado en el paciente que transforme la presunción de responsabilidad de su enfermedad (frecuente ante la inexistencia de causas médicamente observables) en el reto de transferirle la responsabilidad de su salud con estrategias básicas de modulación del microbioma intestinal, basadas en un estilo de vida saludable.

La guía NICE apuesta por la autogestión, basada en el desarrollo de conocimientos por parte del paciente, para lo cual es importante conectar en primer lugar con los significados que atribuye a su enfermedad y la percepción y el impacto de esta en su vida. Además, es necesario comprender sus expectativas y necesidades y promover la transferencia de conocimientos y habilidades de los profesionales^(15,19).

Los estudios que evalúan la eficacia de un enfoque interprofesional muestran claros beneficios existiendo consenso en abordajes que integren intervenciones farmacológicas, dietéticas y conductuales. Sin embargo, este enfoque rara vez se aplica de manera genuina en la práctica clínica^(18,19). Con frecuencia, el único profesional que atiende al paciente es el gastroenterólogo, del que recibe la pauta de tratamiento farmacológico y una serie de informaciones y recomendaciones sobre el carácter crónico de la enfermedad y su relación con el estrés psicoemocional y la alimentación. Así, la necesidad de implementar cambios en el estilo de vida y ajustarse a una “dieta adecuada” son generalmente las primeras recomendaciones que reciben estos pacientes. Sin embargo, la modificación de los hábitos alimentarios requiere un gran esfuerzo por parte del equipo de salud y genera dificultades a los pacientes, para quienes las modificaciones o restricciones dietéticas son un mecanismo esencial de control de síntomas, llevando a cabo en muchas ocasiones restricciones sin el consejo del gastroenterólogo o el nutricionista⁽¹⁵⁾. En relación a los cambios en el estilo de vida, orientados por ejemplo a la gestión del estrés y la práctica regular de actividad física, requieren mucho más que recomendaciones en un limitado tiempo de consulta,

como el abordaje de aspectos cognitivos (educación para la salud y comunicación) y conductuales (comportamiento y motivación).

Se propone entonces un modelo de atención individualizada e interprofesional en el que el tratamiento farmacológico lo lidere el gastroenterólogo, las intervenciones conductuales el psiquiatra y/o neuropsicólogo, el manejo dietético un nutricionista y la adaptación de la actividad física a los objetivos de modulación del estrés y de la microbiota, un graduado en ciencias de la actividad física y el deporte. Una enfermera lideraría la armonización de la atención, garantizando la continuidad asistencial y la educación sanitaria como herramienta para la alfabetización en salud del paciente.

Es evidente que no todos estos perfiles profesionales tienen la misma presencia y alcance en el sistema de salud actual, pero la evidencia científica en torno a las claves de regulación del eje intestino-cerebro respalda la necesidad de trabajar e invertir en esta línea, no sólo para la atención a los pacientes con DGBI, sino de forma general, como principal medida de prevención de las enfermedades no transmisibles responsables de gran parte de la morbi-mortalidad actual.

Mientras se avanza en la transformación de los equipos interprofesionales de salud, la innovación y la transformación digital en salud son herramientas útiles para el desarrollo de recursos de apoyo y/o autogestión, algunas de las cuales han demostrado ser altamente eficaces.

La conceptualización biopsicosocial de los DGBI implica que la experiencia subjetiva de la enfermedad del paciente es el resultado de las interacciones entre factores de la vida temprana, factores psicosociales, el funcionamiento fisiológico y el eje cerebro-intestino⁽¹⁹⁾. Los equipos de salud interprofesionales garantizan una atención integral de las necesidades de salud de los pacientes, desde este mismo enfoque biopsicosocial.

La modulación del eje I-C y su microbioma debe ser una prioridad en el tratamiento, pero también en la prevención de los DGBI (y parte esencial de una apuesta global por la salud), dada su importancia mediante la producción de metabolitos biológicamente activos, para el sistema inmunitario del huésped y el equilibrio cognitivo/emocional. La microbiota intestinal es muy variable entre los individuos, pero cuando la diversidad bacteriana y la redundancia funcional se establecen con éxito en la infancia, su composición y actividad permanecen sustancialmente estables, protegiendo esta resiliencia de la microbiota saludable de una gran variedad de patologías relacionadas con la disbiosis⁽²⁰⁾.

Bibliografía

1. Eiroa-Orosa FJ, Georghiadis A, Rodríguez-Urrutia A, Accarino A. Incongruent views of functioning between patients and gastroenterologists: A mixed methods study. *Healthcare (Basel)*. 2022; 11(1): 62.
2. Şchiopu CG, Ştefănescu C, Boloş A, Diaconescu S, Gilca-Blanariu GE, Ştefănescu G. Functional gastrointestinal disorders with psychiatric symp-

- toms: Involvement of the microbiome-gut-brain axis in the pathophysiology and case management. *Microorganisms*. 2022; 10(11): 2199.
3. Fairbrass KM, Lovatt J, Barberio B, Yuan Y, Gracie DJ, Ford AC. Bidirectional brain-gut axis effects influence mood and prognosis in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2022; 71(9): 1773-80.
 4. Tran SM, Mohajeri MH. The role of gut bacterial metabolites in brain development, aging and disease. *Nutrients*. 2021; 13(3): 732.
 5. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*. 1999; 45 Suppl 2(Suppl 2): II43-7.
 6. Mukhtar K, Nawaz H, Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World J Gastroenterol*. 2019; 25(5): 552-566.
 7. Drossman DA. Rome III: the new criteria. *Chin J Dig Dis*. 2006; 7(4): 181-5.
 8. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1257-61.
 9. Jones MP, Dille J, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil*. 2006; 18(2): 91-103.
 10. Drossman DA. Functional GI disorders: what's in a name? *Gastroenterology*. 2005; 128(7): 1771-2.
 11. Simons J, Shajee U, Palsson O, Simren M, Sperber AD, Törnblom H, Whitehead W, Aziz I. Disorders of gut-brain interaction: Highly prevalent and burdensome yet under-taught within medical education. *United European Gastroenterol J*. 2022; 10(7): 736-44.
 12. Mearin F, Sans M, Balboa A. Relevance and needs of irritable bowel syndrome (IBS): Comparison with inflammatory bowel disease (IBD). (Please, if you are not interested in IBS, read it.). *Gastroenterol Hepatol*. 2022; 45(10): 789-798.
 13. Taft TH, Keefer L, Artz C, Bratten J, Jones MP. Perceptions of illness stigma in patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Qual Life Res*. 2011; 20(9): 1391-9.
 14. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018; 154(4): 1140-71.e1.
 15. Casellas Francesc, Burgos Rosa, Marcos Ascensión, Santos Javier, Cirizade-los-Ríos Constanza, García-Manzanares Álvaro et al. Documento de consenso sobre las dietas de exclusión en el síndrome del intestino irritable (SII). *Rev Esp.Enferm Dig*. 2018; 110(12): 806-24.
 16. Tack J, Stanghellini V, Mearin F, Yiannakou Y, Layer P, Coffin B, Simren M, Mackinnon J, Wiseman G, Marciniak A; IBIS-C Study group. Economic burden of moderate to severe irritable bowel syndrome with constipation in six European countries. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19(1): 69.
 17. Sperber AD. Review article: epidemiology of IBS and other bowel disorders of gut-brain interaction (DGBI). *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54 Suppl 1: S1-S11.
 18. Bray NA, Koloski NA, Jones MP, Do A, Pang S, Coombes JS, et al. Evaluation of a multidisciplinary integrated treatment approach versus standard model of care for functional gastrointestinal disorders (FGIDS): A matched cohort study. *Dig Dis Sci*. 2022; 67(12): 5593-601.
 19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Clinical Guideline (CG61). February 2008. Last update: April 2017. [Citado el 5 Febrero, 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61/resources/irritable-bowel-syndrome-in-adults-diagnosis-and-management-975562917829>
 20. López-Otín C, Kroemer G. Hallmarks of health. *Cell*. 2021; 184(7): 1929-39.

Impacto de la actividad física sobre la microbiota intestinal

David Muñoz García

Entrenador personal y Coordinador de FitnessD10.

Correspondencia: fitnessd10@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):142-144

Resumen

Numerosos estudios constatan los beneficios que aporta la práctica-físico deportiva sobre nuestra salud centrándose única y exclusivamente en el aspecto físico, fisiológico y mental, pero, ¿qué papel tiene la actividad física sobre la microbiota intestinal?

En este artículo, vamos a realizar un análisis previo sobre algunos beneficios fisiológicos y psicológicos que nos aporta practicar actividad física y/o deporte y a continuación tendremos en consideración el papel que tiene este sobre la microbiota intestinal.

Para finalizar, plantearemos nuevas líneas a explorar a raíz del análisis de otras investigaciones con el objetivo de saber si la microbiota intestinal puede mejorar la motivación y el rendimiento de una persona por y para el ejercicio.

Beneficios de la práctica deportiva en nuestra salud

Como expone Sánchez Bañuelos (1996), la práctica de ejercicio realizado de forma regular desde un enfoque fisiológico da lugar, entre otras cosas, a la liberación de endorfinas (conocidas como las hormonas de la felicidad), estas intervienen en la regulación del apetito y ayudan a fortalecer el sistema inmune. Además, independientemente de que el ejercicio sea de alto o de bajo impacto, estos neurotransmisores actúan directamente sobre el cerebro produciendo sensación de bienestar, y a su vez, son capaces de inhibir las fibras nerviosas que transmiten el dolor y reducirlo. (Arruza

et al., 2004; Martinsen, 2004; Paffenbarger, Lee y Leung, 2004, citado en Barbosa, S., y Urrea, A. (2018)).

En línea con estos estudios, Barbosa, S., Urrea, A. (2018), en su análisis sobre la “influencia del deporte en el estado de salud físico y mental” nos indican también que la liberación de endorfinas ayuda, por tanto, a la reducción de la ansiedad, la depresión y el estrés. Por lo que podemos confirmar que la práctica físico-deportiva no solo tiene beneficios fisiológicos, si no también, beneficios psicológicos. Esto nos hace ratificar de nuevo la famosa frase “mens sana in corpore sano”.

Entre los diferentes beneficios, también podemos encontrar:

- Una mejora en la salud cardiovascular. Debido a un mejor funcionamiento del rendimiento del corazón, disminuye el ritmo cardíaco en reposo y se reduce la presión arterial. Además, el incremento de capacidad pulmonar se ve reflejado en un aumento de la resistencia y una disminución en la sensación de fatiga.
- Mejoras en el aparato músculo-esquelético. El aumento de la fuerza muscular previene el riesgo de lesión protegiendo las articulaciones. A su vez, la ganancia de masa muscular es capaz de aumentar el metabolismo haciendo que el cuerpo gaste más energía en estado de reposo favoreciendo el gasto calórico.
- Prevención de patologías crónicas como puede ser la diabetes, la osteoporosis y diversos tipos de cáncer. El Dr. Pablo Aranda nos indica que, gracias a la actividad física regulada, se puede llegar a reducir el riesgo de padecer:

- Síndrome metabólico hasta en un 40%.
- Enfermedades cardiovasculares hasta en un 35%.
- Diabetes hasta en un 40%.
- Cáncer de colon hasta en un 30%.
- Cáncer de hígado entre un 13% y un 25%.
- Cáncer de estómago hasta en un 19%.

Teniendo en cuenta todo esto, no es de extrañar que cada vez más, los profesionales de la salud, recomienden ponerse en manos de un experto en ciencias de la actividad física y salud para mejorar y prevenir numerosas patologías.

¿Cómo afecta la actividad física en la microbiota intestinal?

Un estilo de vida sedentario está asociado a la pérdida de diversidad microbioana, la cual se relaciona directamente con diferentes enfermedades crónicas.

Por tanto, y teniendo en cuenta el impacto de la actividad física en el organismo, como expone la Dra. Silvia Gómez Senent en su libro "Universo Microbiota" (2021), en los últimos años se ha observado cómo el ejercicio aumenta la presencia de bacterias beneficiosas dando una mayor diversidad microbiana al intestino.

La Dra. Silvia Gómez Senent nos explica algunos resultados al respecto:

- En la investigación realizada por la Escuela de Medicina de Harvard (en 2015), se analizó la microbiota intestinal en 15 sujetos antes y después de su participación en la Maratón de Boston. La principal diferencia encontrada fue un aumento, días después de la maratón, de las bacterias del género *Veillonella*. Estas eran más abundantes en las personas físicamente activas con respecto a los sujetos más sedentarios del grupo control.
- Posteriormente, en un estudio con ratones, se administró al grupo experimental la cepa de *Veillonella atypica*, y el grupo control recibió *Lactobacillus bulgaricus*. El resultado determinó que los ratones del grupo experimental corrieron un 13% más en los dispositivos que tenían en sus jaulas.
- Otro estudio posterior llevado a cabo con 87 deportistas de alto rendimiento confirmó de nuevo que el deporte que practicaban (ultra-maratones y remo olímpico) incrementa las poblaciones de *Veillonella* en la microbiota intestinal.

Estos son algunos ejemplos de estudios que demuestran el aumento de diversidad microbiana en los sujetos que realizan actividad física, pero, ¿cuánto ejercicio y durante cuánto tiempo debemos hacer para obtener este incremento? Para responder esta pregunta observamos otra investigación realizada en la Universidad de Illinois. Esta determina que la microbiota intestinal tiene mayor diversidad tras un periodo de seis semanas de entrenamiento. Y en contraposición, tras seis semanas de inactividad e independientemente del tipo de dieta, esta diversidad disminuye debido al sedentarismo (Gómez Senent, S. 2021).

Conocer estos datos resulta bastante interesante a la hora de controlar los tiempos de ejercicio y no perder adaptaciones tanto físicas, haciendo referencia al trabajo de fuerza y resistencia, como también sobre nuestra microbiota.

Correlación entre mejora cardiovascular y diversidad microbiana

Uno de los indicadores que utilizamos para valorar el estado físico de un sujeto es el VO₂máx (denominado también consumo máximo de oxígeno o capacidad aeróbica máxima). Se puede calcular mediante una prueba de esfuerzo y nos indica la cantidad máxima de oxígeno que el organismo puede absorber, transportar y consumir en un tiempo determinado.

Los valores estándar de VO₂máx están alrededor de 40-50 ml/kg/min en población general y en atletas profesionales podemos encontrar un valor de 70-80 ml/kg/min. Un VO₂máx bajo nos indica un bajo nivel de rendimiento físico y un VO₂máx elevado nos permite realizar actividades de cierto nivel de una manera más cómoda encontrando el umbral de fatiga más elevado.

También existen diferencias en la composición de la microbiota en función del VO₂máx:

- Niveles altos de VO₂máx: *Lactobacillus acidophilus*, *Faecalibacterium prausnitzzi*, *Prevotella intermedia*, *Coproccus spp.*
- Niveles bajos de VO₂máx: *Bacteroides caccae*, *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccooides*.

Resulta interesante ver cómo la microbiota también tiene variaciones en función de cómo va mejorando nuestra resistencia y nuestra capacidad de esfuerzo.

Microbiota y actividad física en España

Hemos visto anteriormente que realizar ejercicio tiene innumerables beneficios desde el punto de vista físico, fisiológico y psicológico, y que la práctica continuada de actividad física mejora la diversidad microbiana. La microbiota es esencial para un normal desarrollo del sistema inmune ya que parece influir en la homeostasis, en la carga antigénica ambiental y en la respuesta inmune del organismo.

Un desequilibrio de la microbiota puede originar diferentes patologías de desregulación del sistema inmune, incluyendo enfermedades inflamatorias crónicas del intestino en las que el sistema inmune reacciona de manera exagerada frente a antígenos microbianos no nocivos.

Según un estudio con participación del Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas (CIBEREHD), nos indica que la incidencia real de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) en España es de 16 casos por 100.000 habitantes y aumenta ligeramente año tras año.

En este estudio EpidemIBD trabajaron de forma conjunta más de cien unidades de EII, con un área de referencia de

más de 22 millones de habitantes adultos. En él se incluyeron 3.600 pacientes recién diagnosticados de EII a lo largo del 2017, lo que supone una incidencia mencionada anteriormente de 16: 7,5 referente a la enfermedad de Crohn y 8 en alusión a colitis ulcerosa. Estas son cifras superiores a las descritas previamente en España por lo que según afirma la Dra. Chaparro "extrapolando estas cifras, podemos estimar que cada año se diagnostican en nuestro país aproximadamente 10.000 nuevos casos de EII".

El Dr. Gisbert explica sobre esta investigación que "El uso de recursos terapéuticos en la EII es elevado", recurriendo a tratamientos con corticoides sistémicos, inmunosupresores, fármacos biológicos y operaciones, suponiendo un gran gasto para los sistemas de salud.

Según las "Encuestas de hábitos deportivos 1980-2015, La Popularización del Deporte en España" (García Ferrando y Llopis Goig, 2017) en edades a partir de 15 años y teniendo en cuenta los tres tipos de actividad física (competitiva, recreativa y educacional), España se sitúa en el décimo lugar de la Unión Europea con una tasa del 46% de práctica deportiva con una regularidad de al menos una vez por semana.

Conclusión y análisis

En mi opinión personal, hoy en día y cada vez más, encontramos un alto porcentaje de personas con patologías y un índice, cuanto menos mejorable, de personas que practican actividad física y ejercicio. Independientemente de la patología/enfermedad, desde mi posición de graduado en Ciencias de la Actividad Física y Salud con experiencia de más de 10 años dentro del mundo del entrenamiento personal, queda mucho por mejorar en este campo. Como sociedad tenemos que fomentar la práctica de ejercicio regular empezando desde los colegios, pasando por todas las etapas y hasta llegar a la adulta. El ejercicio y el movimiento tiene que ser un hábito más en nuestra vida. Al igual que dejamos tiempo para desayunar o para tener una reunión de trabajo, tenemos que reservar un espacio para darle a nuestro cuerpo una dosis de ejercicio que a futuro supondrá, por todos los beneficios que hemos mencionado, una mejora en nuestra salud y un menor coste para la sociedad.

Una enfermedad puede llegar por diferentes motivos (hábitos, alimentación, genética...). De nosotros y nosotras depende ayudar a prevenirla mejorando hábitos y teniendo una buena programación y progresión de ejercicio. Igualmente podemos mejorar la dolencia de una enfermedad que ya se padece con la misma receta, es decir, una combinación de hábitos que consigan materializar una serie de cambios

físicos, fisiológicos, psicológicos y de microbiota para afrontar la misma con otra sensación y perspectiva.

Nuevas líneas de investigación

Todos estos resultados son bastante reveladores y nos muestran un camino para plantear nuevas exploraciones desde el punto de vista de la microbiota intestinal:

- ¿Los cambios en la microbiota que se producen por el ejercicio, influyen de manera beneficiosa en otros aspectos?
- ¿Se puede aumentar el rendimiento deportivo modulando la microbiota con el uso de probióticos?
- Si profundizamos en diferentes actividades deportivas, ya que dependiendo del deporte del que estemos hablando y sus modalidades dentro del mismo, se entrenan en mayor o menor medida una serie de capacidades físicas básicas (resistencia, fuerza, velocidad, flexibilidad, coordinación, equilibrio). Encontramos deportes más aeróbicos (como por ejemplo realizar una maratón), otros más anaeróbicos (pongamos de ejemplo en atletismo: 100m lisos), una combinación de ambas (deportes colectivos/individuales), o bien otras disciplinas en las que el factor de la fuerza es determinante (halterofilia), ¿Existe una diferente diversidad microbiana en función del deporte practicado y de su tipo de entrenamiento?, y si es así, ¿es posible, de nuevo, aumentar el rendimiento en todos los deportes con el uso de probióticos?

Sin duda, quedan muchos factores futuros que están aún por estudiarse, lo que es seguro es que es una línea de investigación que traerá resultados inquietantes y que nadie había planteado hasta ahora.

Bibliografía

- Aranda P. Los beneficios del deporte para la salud física y mental. (21 de enero de 2022). Disponible en: <https://canalsalud.imq.es/blog/beneficios-del-deporte-para-la-salud>
- Barbosa S, Urrea A. Influencia del deporte y la actividad física en el estado de salud físico y mental: una revisión bibliográfica. *Revista Katharsis* 2018; 25: 141-59. Disponible en <http://revistas.iue.edu.co/index.php/katharsis>
- Chaparro M, Gisbert P. EpidemIBD: rationale and design of a large-scale epidemiological study of inflammatory bowel disease in Spain. (2019). Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1756284819847034>
- García M, Llopis R. La popularización del deporte en España. Encuestas de hábitos deportivos 1980-2015. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS); 2017.
- Gómez S. Universo Microbiota. Barcelona: Plataforma; 2021.
- Guarner F. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. (5 de marzo de 2011). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210570511000379>
- Sánchez F. La actividad física orientada hacia la salud. Madrid: Biblioteca Nueva; 1996.

microBiomics: Hacia el desarrollo de aplicaciones biotecnológicas basadas en el análisis multi-meta-ómico de la microbiota

Maite Herráiz¹, María Antonia Fortuño², Gorka Alkorta³, Josepmaria Argemí^{1,4}, Jokin Fernández⁵, Fermín Milagro⁶, Iñigo Lasa⁵, Mikel Hernández⁴, Antonio Pineda-Lucena⁴

¹*Clinica Universidad de Navarra.* ²*Biobanco Universidad de Navarra.* ³*CIMA LAB Diagnostics (UNAV).* ⁴*Centro de Investigación Médica Aplicada (UNAV).* ⁵*Navarrabiomed (FMS).* ⁶*Centro de Investigación en Nutrición (UNAV).*

Correspondencia: A. Pineda-Lucena (apinedal@unav.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):145-146

Resumen

El objetivo general del consorcio multidisciplinar microBiomics es la generación de una plataforma multi-ómica y de un conjunto de herramientas bioinformáticas que permitan caracterizar el papel de la microbiota en la fisiopatología de enfermedades de gran valor socio-sanitario y en la respuesta de los pacientes a las intervenciones clínicas o terapéuticas para lograr el desarrollo de soluciones biotecnológicas innovadoras en el campo de la Salud. Para la consecución de este objetivo, se cuenta con la participación e integración de distintos agentes esenciales para su desarrollo: i) centros hospitalarios, responsables de la asistencia clínica y capaces de identificar retos sanitarios, ii) centros de investigación, generadores de conocimiento y del desarrollo e implementación de nuevas aproximaciones experimentales, tanto en investigación como en asistencia clínica, iii) empresas biotecnológicas y organismos de investigación con dedicación preferencial a la industria, expertos en la generación y análisis de resultados, y en la valorización industrial. El éxito del proyecto, que también prevé su valorización industrial, permitirá avanzar en la generación de herramientas para la obtención y análisis de datos ómicos, así como en el desarrollo de nuevas soluciones terapéuticas de base biotecnológica. La experiencia previa de las instituciones involucradas en microBiomics en proyectos estratégicos del Gobierno

de Navarra garantiza la coordinación, gestión y ejecución satisfactoria de este proyecto.

En el contexto de este proyecto, se plantea el diseño, desarrollo y puesta en marcha de una estrategia multi-meta-ómica que permita caracterizar, a un nivel de detalle nunca realizado hasta ahora y de una forma completamente novedosa, el papel de la microbiota en distintos procesos patológicos (digestivos, autoinmunes, oncológicos), así como su contribución a la respuesta, en términos de eficacia y seguridad, de los pacientes a distintas intervenciones clínicas/terapéuticas. Desde un punto de vista experimental, muestras de microbiota de distinto origen, procedentes de pacientes, serán analizadas empleando una combinación de tecnologías meta-ómicas. Estas técnicas generarán una enorme cantidad de datos que serán integrados, no sólo a nivel ómico sino con otros datos clínicos, empleando herramientas bioinformáticas. El objetivo final del proyecto es identificar comunidades bacterianas, y actividades enzimáticas asociadas a ellas, que puedan ser de utilidad para el diseño de estrategias terapéuticas de base biotecnológica.

Este proyecto se traducirá también en:

- La construcción de un biobanco de microbiota, basado en muestras obtenidas de pacientes, que facilitará la realización de proyectos futuros en los que se planteen evaluaciones longitudinales de larga duración de los enfermos.

- La optimización de los protocolos de recogida de muestras de microbiota de distinto origen (heces, lavados bronco-alveolares, tejidos, implantes, etc.), que permitirán preservar la integridad de las mismas para su posterior análisis.
- La puesta a punto de procedimientos analíticos que permitan la extracción selectiva, y en las cantidades necesarias, de ADN, ARN, proteínas y metabolitos para los estudios multi-meta-ómicos que se persiguen en el proyecto.
- La generación de herramientas bioinformáticas específicas que permitan el manejo de datos multi-meta-ómicos y el establecimiento de correlaciones funcionales con la fisiopatología y/o la respuesta de los pacientes a las intervenciones.
En definitiva, microBiomics pretende dar un salto cualitativo y cuantitativo en la aplicación de tecnologías ómicas al desarrollo de soluciones innovadoras frente a distintos retos sanitarios empleando estrategias biotecnológicas.

Introducción a los alimentos funcionales. Las definiciones y la regulación

Raquel Virto Resano

Responsable Científico-Técnica I+D+i. Centro Nacional de Tecnología y Seguridad Alimentaria.

Correspondencia: rvirto@cnta.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):147

Resumen

La difusión científica y la divulgación generalista ya ha conseguido que en el consumidor cale el concepto de microbiota intestinal, el papel de esta en un estado de bienestar general y de cómo, los alimentos (cada vez más numerosos) se pueden modular la microbiota y favorecer ese bienestar. La industria alimentaria sabe que el consumidor conoce esto, y como respuesta a su demanda se debe adaptar a este nuevo *claim* “salud” aportando a sus tradicionales productos un *claim* saludable mediante cambios en la formulación o en el proceso y/o desarrollando nuevos productos dirigidos a esta tendencia salud. Sin embargo, como ya ocurrió en tendencias anteriores (sin azúcar, sin grasa, sin gluten, y muchas otras), la velocidad de la industria alimentaria y de la publicidad es significativamente más rápida que la de la regulación alimentaria y esto genera confusión y dificultad para discernir qué alimentos realmente son funcionales (saludables) y cuáles podrían no serlo.

En el caso concreto de los alimentos funcionales enfocados en modular de forma positiva la microbiota intestinal, la industria alimentaria lleva años trabajando en formulaciones alimentarias que favorezcan esto. Recientes estudios de mercado indican que los productos que mejoran la microbiota intestinal han ganado popularidad a pasos agigantados en la última década. Por un lado, el mercado de los probióticos –microorganismos vivos que mejoran la

salud al ser consumidos en dosis adecuadas– alcanzará los 113.820 millones de euros en 2030, con una tasa de crecimiento anual del 7,5 %. Así mismo, la consultora Grand View Research valoró que el de los prebióticos –ingredientes alimentarios que benefician a la microbiota– logró facturar 6.192 millones de euros en 2021 y se espera que incremente de forma anual un 14,9% hasta 2030. En el caso de los alimentos probióticos, la situación en cuanto a regulación alimentaria es un claro ejemplo del “poder” de la publicidad sobre el consumidor y cómo este término (no aceptado por la regulación en casi ningún alimento) ha llegado al consumidor y se asocia a salud. En el caso de prebiótico, el caso es el contrario, aunque existen numerosas alegaciones saludables en la regulación alimentaria que atribuyen un efecto positivo de determinados ingredientes sobre la microbiota intestinal, el consumidor no está tan familiarizado con el término. Existen otros “nuevos términos” en los que la comunidad científica está trabajando actualmente y que poco a poco van calando en el consumidor (sobre todo en Estados Unidos): simbiótico, postbiótico, paraprobiótico, parabiótico o incluso, recientemente, psicobiótico. De todo ello hablaremos en profundidad en el marco del taller que nos ocupa. Intentaremos ofrecer el punto de vista de la industria alimentaria, qué hay en el mercado, qué se puede etiquetar y qué dice con respecto a los alimentos funcionales la regulación Europea.

Evaluación de la potencial aptitud probiótica de cepas bacterianas mediante modelos celulares

Carolina González Ferrero¹, Ana Sánchez Vicente², Noelia López Giral²

¹Responsable de Nuevos Ingredientes Alimentarios del Área de I+D+i. ²Investigadoras del Área de I+D+i. Centro Nacional de Tecnología y Seguridad Alimentaria.

Correspondencia: cgferrero@cnta.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):148

Resumen

Uno de los requerimientos indispensables de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) para la aprobación de una alegación sobre la salud es la demostración de una relación causa-efecto entre el consumo de un ingrediente o alimento funcional y el efecto saludable. Esta demostración tiene que estar basada en evidencias científicas sustentadas y los estudios que la avalen deben ser realizados en humanos (ensayos clínicos de intervención nutricional) pertenecientes a población sana y cumplir unos requisitos en cuanto a su diseño. Sin embargo, antes de realizar los estudios en humanos requeridos por EFSA es altamente recomendable realizar estudios preliminares. En una primera etapa, se recomienda realizar ensayos *in vitro*, mucho más económicos y rápidos, que permiten realizar un cribado entre varios ingredientes, incluidas las cepas probióticas, e identificar y verificar aquellas potencialmente funcionales de forma efectiva.

Entre los métodos *in vitro* utilizados, destacan aquellos que utilizan los modelos celulares. El uso de diferentes

líneas celulares sirve para evaluar cepas bacterianas como potenciales probióticos. Entre las funcionalidades asociadas a esta aptitud probiótica destacan la capacidad de adhesión al epitelio intestinal y la capacidad para inhibir la adhesión de microorganismos patógenos, así como la capacidad para modular la respuesta inmune. Dentro del estudio de la respuesta inmune, son de relevancia los estudios de los probióticos con modelos celulares frente a procesos inflamatorios, reacciones alérgicas y desarrollo de diferentes tipos de cáncer.

La segunda sesión del taller estará centrada en explicar la metodología utilizada mediante el uso de líneas celulares en CNTA para la evaluación del potencial probiótico de las cepas bacterianas teniendo en cuenta su capacidad de adhesión al epitelio intestinal de forma aislada y en presencia de microorganismos patógenos y su capacidad para modular la producción o la inhibición de biomarcadores relacionados con los procesos de inflamación (anti-inflamatorios y pro-inflamatorios).

Pipeline de trabajo a la hora de identificar y trabajar con pro/para/postbióticos *in vitro*, en animales y humanos

Paula Aranaz^{1,2}, Ignacio Goyache^{1,3}, Lorena Valdés⁴, Dante Fratebianchi⁴, Carolina González⁴, Raquel Virto⁴, Fermín Milagro^{1,2,3}

¹Centro de Investigación en Nutrición, Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra. Pamplona. ²Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. Pamplona. ³Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología. Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra. Pamplona. ⁴Centro Nacional de Tecnología y Seguridad Alimentaria. San Adrián.

Correspondencia: paranaz@unav.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):149

Resumen

Existen cada vez más evidencias del papel que juegan las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal (“disbiosis”) en el desarrollo de enfermedades metabólicas como la obesidad, la resistencia a la insulina o la inflamación. Así, se ha propuesto la modulación de la microbiota intestinal hacia una composición más saludable como posible estrategia para mejorar la salud. Dentro de los agentes moduladores de esta microbiota destaca el uso de probióticos. Pero la administración de cepas vivas genera cierta controversia por los problemas que podría ocasionar, además de los problemas tecnológicos que supone la viabilidad de su explotación a nivel industrial y su inclusión en determinados alimentos. Por ello, las industrias alimentaria y farmacéutica están muy interesadas en sustituir los probióticos por formas inactivadas de los mismos (paraprobióticos) o por productos de su metabolismo (postbióticos). Por ello, es necesario investigar su efecto fisiológico así como los mecanismos mediante los que interactúan con la microbiota intestinal.

El cribado de probióticos / paraprobióticos / postbióticos incluye estudios en distintos cultivos celulares (hepatocitos, adipocitos, enterocitos o monocitos/macrófagos), con el fin de identificar actividades anti-lipogénicas, lipolíticas, anti-adipogénicas o anti-inflamatorias. Estos ensayos *in vitro* se complementan con un cribado de actividad *in vivo* empleando el modelo multicelular *C. elegans*, que permite la caracterización de los mecanismos implicados (grasa corporal, esperanza de vida, envejecimiento, resistencia al estrés, estrés oxidativo). Aquellos más eficaces son evaluados a continuación en modelos roedores (rata Wistar, ratón C57BL6) con obesidad inducida por dieta para estudiar su efecto sobre peso, ingesta, adiposidad, glucemia, esteatosis hepática, dislipidemia, así como su efecto modulador sobre la microbiota (metagenómica) e identificar metabolitos derivados de la digestión bacteriana (metabolómica no dirigida). Finalmente, se puede pasar a estudios de intervención en humanos para evaluar su uso terapéutico en la mejora de la salud metabólica y la disbiosis asociada.

Poliaminas y microbiota en el embarazo y efectos sobre la salud infantil

Elvira Larqué¹, María Sabater-Molina¹, María Dolores Mesa², Antonio Gázquez¹

¹Universidad de Murcia, Murcia. ²Universidad de Granada, Granada.

Correspondencia: elvirada@um.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):150-151

Resumen

Las poliaminas, putrescina, espermina y espermidina, están presentes en casi todas las células procariotas y eucariotas. Las poliaminas pueden ser sintetizadas endógenamente a partir de la ornitina; sin embargo, tejidos con un alto nivel de regeneración como el intestino, dependen de aportes exógenos de poliaminas suministrados por los alimentos, las secreciones intestinales o el metabolismo bacteriano.

A pH fisiológico las poliaminas están en estado policatiónico e interaccionan fuertemente con el ADN y el ARN, contribuyendo a la estabilización del DNA, crecimiento y diferenciación celular; además, las poliaminas pueden modificar la respuesta inmune, y regular la apoptosis celular, afectando a la salud del neonato especialmente en las primeras etapas de la vida (Larqué et al. 2006). El aporte de poliaminas exógenas proviene fundamentalmente de la alimentación, conteniendo la leche materna poliaminas que podrían ser importantes en la maduración intestinal del neonato. Sin embargo, las fórmulas infantiles carecen de poliaminas y se está valorando su incorporación. Además, los productos del metabolismo bacteriano contribuyen con gran cantidad de poliaminas al tracto intestinal (Bardócz et al., 1995; Buts, 1996, Larqué et al. 2006).

La microbiota es una fuente importante de poliaminas para el organismo. Las bacterias que inducen la producción de putrescina son principalmente los cocos anaerobios gram positivos y las fusobacterias, mientras que los miembros del género *Bacteroides* son considerados productores de espermidina (Noack et al., 1998, 2000). Nuestros estudios *in vitro* han demostrado, la capacidad de *Bifidobacterium* sp, *Lacto-*

bacillus acidophilus y *Lactobacillus fermentum* de producir poliaminas (Sabater-Molina 2011). Estos grupos microbianos son especialmente favorecidos por el consumo de fructo-oligosacáridos (FOS), lo que podría explicar el efecto de los FOS para incrementar los niveles de poliaminas en los sujetos.

En la cohorte NELA de programación fetal de asma, hemos evaluado el contenido de poliaminas de la sangre materna en la semana 24 y en sangre de cordón. Las embarazadas con problemas de asma o alergia alimentaria tienen menor contenido de espermina en sangre. Además, los hijos de estas embarazadas con problemas alérgicos, tienen también menor contenido de espermina y poliaminas totales en sus hijos, lo que podría afectar a la respuesta inmunológica de los niños, ya que la espermina y poliaminas totales se asocian con una reducción de poliaminas inflamatorias y de respuesta Th2.

En el estudio NELA hemos analizado además el contenido de poliaminas de la leche materna a los 3 meses y su efecto en la mucosa intestinal mediante técnicas no invasivas de transcriptómica (Sánchez-Campillo et al. 2021). En este estudio NELA se confirma que los niños que reciben leche materna con mayor contenido de poliaminas tienen mejor respuesta inmunológica intestinal lo que podría contribuir a reducir el riesgo futuro de alergias en los niños.

Bibliografía

- Larqué E, Sabater-Molina M, Zamora S. Biological significance of dietary polyamines. *Nutrition*. 2007; 23(1): 87-95.
- Bardócz S, Duguid TJ, Brown DS, Grant G, Pusztai A, White A, Ralph A. The importance of dietary polyamines in cell regeneration and growth. *Br J Nutr*. 1995; 73(6): 819-28.

- Buts JP. Polyamines in milk. *Annales Nestlé*. 1996; 54: 98-104.
- Noack J, Kleessen B, Proll J, Dongowski G, Blaut M. Dietary guar gum and pectin stimulate intestinal microbial polyamine synthesis in rats. *J Nutr*. 1998; 128: 1385-91.
- Noack J, Dongowski G, Hartmann L, Blaut M. The human gut bacteria *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Fusobacterium varium* produce putrescine and spermidine in cecum of pectin-fed gnotobiotic rats. *J Nutr*. 2000; 130: 1225-31.
- Sabater-Molina M, Larqué E, Torrella F, Plaza J, Ramis G, Zamora S. Effects of fructooligosaccharides on cecum polyamine concentration and gut maturation in early-weaned piglets. *J Clin Biochem Nutr*. 2011; 48(3): 230-6.
- Sánchez-Campillo M, Pastor-Fajardo MT, Sabater-Molina M, López-Andreo MJ, Larqué E. Critical steps for human gut exfoliome RNA profiling analysis using non-invasive stool samples. *Ann Nutr Metab*. 2022; 78(2): 80-90.

Microbiota y enfermedades crónicas no transmisibles: obesidad y síndrome metabólico

Ángel Gil

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Campus de la Salud. Armilla, Granada. IBS. Granada; CIBEROBN, Madrid.

Correspondencia: agil@ugr.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):152-154

La microbiota humana está constituida por el conjunto de microorganismos que colonizan de forma natural la piel y las mucosas. Desde un punto de vista funcional, la microbiota intestinal es la más importante; influye profundamente en la fisiología del huésped, afecta al metabolismo y al sistema inmunitario, protegiendo frente a numerosos patógenos, y modula el crecimiento y desarrollo del sistema gastrointestinal. Las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal se asocian a numerosos estados patológicos y son especialmente importantes durante la vida postnatal temprana y en la vejez, dada la fragilidad del sistema inmunitario en estas etapas de la vida (Gil, 2013).

Entre los posibles determinantes de la obesidad, se ha propuesto a la microbiota intestinal por su impacto en la homeostasis del equilibrio energético (Ley et al., 2005; Stanislowski et al., 2019; Turnbaugh et al., 2006, 2009). No obstante, aunque existe una relación entre las comunidades microbianas encontradas en las heces humanas y el estado de obesidad, la asociación es relativamente débil y su detección se ve dificultada por la gran variación interpersonal y el insuficiente número de muestras (Sze y Schloss, 2016). Las alteraciones en la proporción entre los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* se han asociado sistemáticamente con la obesidad. La obesidad se caracteriza por una mayor abundancia de la clase *Bacilli* y sus familias *Streptococcaceae* y *Lactobacillaceae*, y una menor abundancia de varios grupos dentro de la clase *Clostridia*, incluidas *Christensenellaceae*, *Clostridiaceae* y *Dehalobacteriaceae* (Peters et al., 2018). El receptor de ácidos grasos de cadena corta Gpr41 es

un regulador del equilibrio energético del huésped a través de efectos que dependen de la microbiota intestinal (Samuel et al., 2008). Asimismo, se ha observado un aumento de los niveles de lipopolisacárido bacteriano en los sujetos obesos (Cani et al., 2007). Por consiguiente, la modulación de la microbiota hacia un patrón “no obesogénico” más saludable se considera una herramienta preventiva clave.

Varios estudios también sugieren que la composición de la microbiota está alterada en la diabetes de tipo 2 (T2D) (Wu et al., 2020; Metwally et al., 2022). Así, análisis de asociación de metagenoma completo (MGWAS) han mostrado que los pacientes con T2D se caracterizan por un grado moderado de disbiosis microbiana intestinal, una disminución de la abundancia de algunas bacterias universales productoras de butirato y un aumento de diversos patógenos oportunistas, así como un enriquecimiento de otras funciones microbianas que confieren reducción de sulfatos y resistencia al estrés oxidativo. La composición general de la microbiota intestinal está alterada en los grupos con intolerancia a la glucosa, intolerancia combinada a la glucosa y T2D, pero no en aquellos con alteración de la glucosa en ayunas. Además, la abundancia de varios productores de butirato y el potencial funcional para la producción de butirato disminuyen tanto en los grupos de prediabetes como en los de T2D. Por otra parte, los análisis multivariantes y los modelos de aprendizaje automático del microbioma indican que la resistencia a la insulina está fuertemente asociada a las variaciones microbianas (Qin et al., 2012).

Teniendo en cuenta la estrecha relación metabólica entre el intestino y el hígado, es comprensible que la microbiota intestinal afecte a numerosas patologías intestinales y hepáticas, tanto agudas como crónicas, incluidas las enfermedades infecciosas y algunas enfermedades crónicas como la enfermedad hepática de origen no alcohólico. Diversos trabajos han demostrado que la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina están influidas por la composición del microbioma intestinal y han sido verificados por una serie de estudios en modelos de ratón gnotobióticos (Plaza-Díaz et al., 2014a).

Los análisis integrados de datos multiómicos, que incluyen la metagenómica y la metabolómica junto con las mediciones de la respuesta del huésped y la catalogación de aislados bacterianos, han identificado muchas bacterias y productos bacterianos que se correlacionan con la enfermedad. Sin embargo, para comprender los mecanismos por los que los microbios afectan a la salud intestinal es necesario ir más allá de la correlación y llegar a la causalidad. La comprensión actual de la contribución de la microbiota intestinal a la causalidad de las enfermedades sigue siendo limitada, en gran parte debido a la heterogeneidad de las estructuras de la comunidad microbiana, las diferencias interindividuales en la evolución de las enfermedades y la comprensión incompleta de los mecanismos que integran las señales derivadas de los microbios en las vías de señalización del huésped (Metwaly et al., 2022).

La fenilacetilglutamina (PAGln) es un metabolito microbiano intestinal que puede promover la hiperreactividad plaquetaria y aumentar el potencial trombótico plaquetario a través de receptores adrenérgicos para aumentar el riesgo de cardiovasculares. En una cohorte de 4.000 pacientes sometidos a evaluación cardíaca diagnóstica electiva, se observaron niveles más altos de de PAGln en el plasma de pacientes con T2D, así como en pacientes con eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). Los niveles más elevados de PAGln se relacionaron de forma independiente con el riesgo de MACE incidentes, incluso después de ajustar los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Posteriormente, se ha descubierto que la producción de PAGln es un proceso dependiente de la microbiota intestinal, tanto en ratones como en humanos. La PAGln modula la función plaquetaria promoviendo la adhesión de las plaquetas a las superficies de colágeno en sangre total en condiciones fisiológicas de cizallamiento e induciendo un aumento de la liberación de Ca^{2+} dependiente del estímulo plaquetario y de su capacidad de respuesta. dependiente del estímulo. Además, se ha demostrado que los genes microbianos intestinales *porA* (implicado en el metabolismo oxidativo de la fenilalanina, un precursor de la PAGln) y *fldH* (implicado en el metabolismo catalítico reductor de la fenilalanina) modulan el potencial de trombosis del huésped in vivo. Asimismo, se ha observado que los genes microbianos intestinales *porA* (implicados en

el metabolismo oxidativo de la fenilalanina, un precursor de la PAGln) y *fldH* (implicados en el metabolismo catalítico reductor de la fenilalanina) modulan el potencial de trombosis del huésped *in vivo* (Nemet et al., 2022).

La evidencia científica actual en relación con el sobrepeso y la obesidad indica que algunos probióticos y simbióticos contribuyen a una reducción significativa de la adiposidad abdominal y del índice de masa corporal. Además, se produce una mejora del metabolismo glucémico, así como una mejora del estrés metabólico asociado a la T2D y al síndrome de resistencia a la insulina (IRS). Además, se ha observado una mejora del perfil lipídico en pacientes con T2D tras la ingesta de simbióticos. Sin embargo, existe controversia debido a la diversidad de resultados obtenidos en varios estudios debido al uso de diferentes cepas, un número reducido de pacientes y un diseño inadecuado. Por lo tanto, es innegable la necesidad de realizar estudios de intervención de dosis-respuesta a medio y largo plazo que evalúen sus efectos sobre las principales variables relacionadas con la enfermedad y la persistencia de los efectos (Saez-Lara et al., 2015).

La suplementación con fibra poco fermentable tras un trasplante de microbiota fecal (TFM) por vía oral mejoró la sensibilidad a la insulina, aumentó la diversidad y riqueza microbianas y prolongó el injerto microbiano del donante en pacientes con obesidad y síndrome metabólico. Estos datos subrayan el valor de la terapia de modulación microbiana para revertir la disfunción metabólica (Mocanu et al., 2021). En consonancia con estos hallazgos, el TFM de donantes metabólicamente comprometidos con obesidad empeoró transitoriamente la sensibilidad a la insulina en receptores con síndrome metabólico, mientras que el TFM de donantes sanos tras un bypass gástrico indujo un aumento mínimo de la sensibilidad a la insulina en receptores con síndrome metabólico (de Groot et al., 2020).

Los mecanismos de acción principales de los probióticos incluyen la colonización del intestino y mejora del perfil de la microbiota intestinal perturbada, la mejora de la función de barrera, la adherencia competitiva a los enterocitos y otras células intestinales, la producción de metabolitos tales como ácidos láctico, ácidos volátiles, vitaminas, etc., y la regulación del sistema inmunitario (Bermudez-Brito et al., 2012). En este sentido los probióticos, al igual que muchas bacterias de la microbiota comensal, son capaces de interaccionar con receptores celulares p. e., los receptores TLR (*Toll-Like Receptors*), modulando cascadas de señales relacionadas con la inflamación como las del NF- κ B y la proteína quinasa 4 activada por mitógenos (MAPK4). Asimismo, algunos probióticos modulan la expresión de genes intestinales del hospedador. Así, nuestro grupo de investigación ha observado que *L. paracasei* CNCM I-4034, *B. breve* CNCM I-4035 y *L. rhamnosus* CNCM I-4036 inhiben la expresión de los genes *Adamdec1*, implicado en la maduración de las células dendríticas, *Ednrb1*, receptor de la endotelina 1, impli-

cado en la angiogénesis y proliferación celular, y *Pgst1*, o ciclooxigenasa 1 responsable de la síntesis de eicosanoides proinflamatorios en la mucosa intestinal de ratas Zucker (Plaza-Díaz et al., 2014b). Asimismo, hemos descrito que *B. breve* CNCM I-4035, *L. paracasei* CNCM I-4034 y *L. rhamnosus* CNCM I-4036 disminuyen tanto la expresión génica de macrófagos proinflamatorios como la infiltración de leucocitos en el hígado. Las tres cepas probióticas modularon la polarización de los macrófagos en el hígado y los niveles circulantes de mediadores relacionadas con la inflamación (Fontana et al., 2021). Por otra parte, los ácidos grasos de cadena corta ejercen efectos metabólicos de limitación de los procesos de lipogénesis. Asimismo, contribuyen a la regulación de la ingesta y activan la AMP quinasa en el hígado y el tejido adiposo, contribuyendo a disminuir la resistencia periférica de la insulina en situaciones de IRS y T2D.

Bibliografía

- Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61: 160-74.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56(7): 1761-72.
- de Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ, Prodan A, Levin E, Khan MT, et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut.* 2020; 69(3): 502-12.
- Fontana L, Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gil A. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *Br J Nutr.* 2013; 109 (Suppl 2): S35-50.
- Fontana L, Plaza-Díaz J, Robles-Bolívar P, Valente-Godínez H, Sáez-Lara MJ, Abadía-Molina F, et al. *Bifidobacterium breve* CNCM I-4035, *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4034 and *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-4036 modulate macrophage gene expression and ameliorate damage markers in the liver of Zucker-Lepr fa/fa rats. *Nutrients.* 2021; 13(1): 202.
- Gil A. Uncovering strategies to benefit from our gut microbiota: probiotics and prebiotics. *Br J Nutr.* 2013; 109 (Suppl 2): S1-2.
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(31): 11070-5.
- Metwally A, Reitmeier S, Haller D. Microbiome risk profiles as biomarkers for inflammatory and metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 202; 19(6): 383-97.
- Mocanu V, Zhang Z, Deehan EC, Kao DH, Hotte N, Karmali S, et al. Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: A randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2021; 27(7): 1272-79.
- Nemet I, Saha PP, Gupta N, Zhu W, Romano KA, Skye SM, et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors. *Cell.* 2020; 180(5): 862-77.e22.
- Peters BA, Shapiro JA, Church TR, Miller G, Trinh-Shevrin C, Yuen E, et al. A taxonomic signature of obesity in a large study of American adults. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 9749.
- Plaza-Díaz J, Gomez-Llorente C, Fontana L, Gil A. Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(42): 15632-49.
- Plaza-Díaz J, Gomez-Llorente C, Abadía-Molina F, Sáez-Lara MJ, Campaña-Martin L, Muñoz-Quezada S, et al. Effects of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4034, *Bifidobacterium breve* CNCM I-4035 and *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-4036 on hepatic steatosis in Zucker rats. *PLoS One.* 2014; 9(5): e98401.
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012; 490(7418): 55-60.
- Sze MA, Schloss PD. Looking for a signal in the noise: revisiting obesity and the microbiome. *mBio.* 2016; 7(4): e01018-16.
- Sáez-Lara MJ, Gomez-Llorente C, Plaza-Díaz J, Gil A. The role of probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and other related diseases: A systematic review of randomized clinical trials. *BioMed Res Intern.* 2015; 2015: 505878.
- Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Gil A. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A review of human clinical trials. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(6): E928.
- Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(43): 16767-72.
- Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Immune-mediated mechanisms of action of probiotics and synbiotics in treating pediatric intestinal diseases. *Nutrients.* 2018; 10(1): E42.
- Stanislawski MA, Dabelea D, Lange LA, Wagner BD, Lozupone CA. Gut microbiota phenotypes of obesity. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2019; 5(1): 18.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444(7122): 1027-31.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457(7228): 480-4.
- Wu H, Tremaroli V, Schmidt C, Lundqvist A, Olsson LM, Krämer M, et al. The gut microbiota in prediabetes and diabetes: A population-based cross-sectional Study. *Cell Metab.* 2020; 32(3): 379-90.

Microbiota fecal como marcador de la ingesta de alimentos

Lourdes Chero-Sandoval^{1,4}, Amanda Cuevas-Sierra¹, Nathalia C. Oliveira Melo², Andrea Higuera-Gómez¹, Daniel de Luis^{3,4}, J. Alfredo Martínez^{1,4,5}

¹Departamento de Nutrición de Precisión y Salud Cardiometabólica. IMDEA Alimentación Madrid. ²Departamento de postgrado en Nutrición, Universidad Federal de Pernambuco, Ciudad Universitaria, Brasil. ³Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. ⁴Departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital clínico Universitario, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Correspondencia: J.A. Martínez (jalfmtz@unav.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):155-158

Resumen

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que colonizan el tracto gastrointestinal y que mantienen una relación mutualista con el huésped, participando ambos en el mantenimiento de la homeostasis. La microbiota intestinal se ha asociado con enfermedades crónicas no transmisibles y con el consumo de alimentos. Cada vez hay más evidencia que respalda que los cambios producidos en la microbiota intestinal se asocian con la aparición de diversas enfermedades, mostrando un patrón de microbiota característico según la patología. Los cambios en la microbiota pueden deberse, entre otros motivos, a la dieta, que ejerce una influencia directa sobre la composición, abundancia y diversidad. Así, la dieta ejerce una influencia directa en la microbiota, por lo que ofrece la posibilidad de utilizarse como biomarcador de consumo, ingesta de nutrientes y adherencia a patrones dietéticos, ya que el microbioma está modulado por la composición de la alimentación consumida. Así, la dieta ejerce una influencia directa sobre la composición, abundancia y diversidad de la microbiota fecal.

El objetivo de esta revisión es discutir el uso potencial de los microorganismos intestinales como nuevos biomarcadores de la ingesta de alimentos y examinar su posible valor en la evaluación de intervenciones dietéticas. En ese sentido, la necesidad de más estudios que evidencien y confirmen el uso de la microbiota intestinal como biomarcador de consumo de alimentos y nutrientes está justificada.

Palabras clave: Microbiota fecal; Biomarcadores; Patrones dietéticos; Ingesta de alimentos; Nutrición de precisión; Salud.

Introducción

La microbiota intestinal (MI) se define como la comunidad de microorganismos conformado por bacterias, virus, hongos, y arqueas, que además de participar en la utilización y síntesis de nutrientes también modulan la inmunocompetencia y están involucrados en el metabolismo del huésped y la funcionalidad gastrointestinal⁽¹⁾. La MI contribuye al mantenimiento de la homeostasis a través de interacciones con la fisiología del huésped.

Los filo predominantes que componen la MI del humano son Firmicutes y Bacteroidetes aunque hay otros filo menores como Actinobacteria, Proteobacteria y Verrumicrobia. Dentro de estos filo, los géneros más abundantes y conocidos por su importancia en la salud del huésped son *Lactobacillus*, *Peptoniphilus*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Eubacteria* y *Bacteroides*, *Prevotella* y *Bifidobacterium*. Sin embargo, la composición y abundancia varía en cada individuo y depende de una serie de factores como la edad, el sexo, la herencia genética, el consumo de probióticos, la administración de antibióticos, las condiciones ambientales, el tipo de dieta o el estilo de vida (actividad física, hábito tabáquico, etc.)⁽²⁾.

La evaluación dietética se suele realizar utilizando algunos métodos como: recordatorio de 24 horas, diarios de dieta o

cuestionarios de frecuencia de alimentos. Estos métodos de medición están muy extendidos en la investigación nutricional a pesar de tener ciertas limitaciones, pero con ciertas ventajas como la relativa facilidad muestral y la posibilidad de verificar la adherencia a la intervención nutricional propuesta al paciente a muy bajo costo. Sin embargo, estos métodos también presentan inconvenientes relacionados con la capacidad de medir con precisión la ingesta de alimentos. Por ello, de manera complementaria, en los últimos años ha aumentado el interés por el uso de muestras de sangre y orina como biomarcadores metabólicos de ingesta de alimentos. Estos biomarcadores no solo permiten caracterizar repercusiones fisiológicas de la ingesta alimentaria de un nutriente, sino que permiten identificar el patrón alimentario y consumo de alimentos específicos reflejando una evaluación más precisa⁽³⁾. En conjunto, los métodos tradicionales de estimación del consumo de alimentos, a pesar de tener algunos beneficios, tienen sesgos que comprometen la confiabilidad y exactitud de sus resultados y, por ello, es necesario buscar estrategias alternativas.

En ese sentido, en la era de las tecnologías ómicas se buscan biomarcadores que estimen con precisión la ingesta de alimentos o patrones dietéticos sin necesidad de estar sujetos al recuerdo de los participantes, sujeto a sesgos, a través de las tecnologías metagenómicas.

La dieta es una de las variables más importantes, por encima de la genética y otros factores ambientales, en la configuración de la MI, aunque existe un importante vacío en el conocimiento de la utilidad de la microbiota para generar biomarcadores nutricionales. En efecto, aunque hay una cantidad considerable de hallazgos que relacionan el papel de la MI en la evaluación dietética, hay pocos estudios controlados que evalúen su potencial uso como biomarcador de la ingesta de alimentos. En este sentido, el objetivo de esta revisión es proponer bacterias intestinales como putativos biomarcadores de la ingesta de alimentos y resaltar el uso potencial de la abundancia y diversidad de la MI como indicador alternativo y sensible de intervenciones dietéticas.

La microbiota intestinal como marcador de salud o enfermedad

La MI está compuesta por la coexistencia de microorganismos beneficiosos y patógenos que son sensibles a factores que pueden alterar el equilibrio, lo que provoca que un individuo sea más susceptible a la enfermedad. También la MI influye en la salud metabólica a través de diversas interacciones, mediadas tanto por la disponibilidad de metabolitos dependientes de la dieta como por la modulación de la composición del microbioma. A partir del análisis de MI, puede diagnosticarse una disbiosis, que corresponde a cambios cualitativos y/o cuantitativos en los microorganismos intestinales, estrechamente asociados a procesos patológicos vinculados a la nutrición. Por el contrario, la eubiosis está

vinculada al equilibrio entre poblaciones simbióticas y patógenas, la salud intestinal y la homeostasis orgánica⁽⁴⁾.

Las investigaciones sobre la influencia de la dieta en la salud humana son cruciales para comprender su papel fundamental en el desarrollo y tratamiento de enfermedades crónicas, como la obesidad, enfermedad cardiobrovascular o diabetes tipo 2. Las diversas investigaciones y estudios realizados revelan que un desequilibrio en la MI (disbiosis) se asocia con mecanismos de patogenia de la obesidad, que influyen sobre el balance entre las señales que contribuyen a la inflamación y posible progresión de la enfermedad⁽⁵⁾, sin embargo, otros autores indican los cambios de la microbiota fecal como consecuencia y no como causa. Varias investigaciones apuntan a que la asociación entre la microbiota y la obesidad viene dada por un mayor ratio de Firmicutes sobre Bacteroidetes, una baja abundancia de bacterias pertenecientes a la familia Christensenellaceae y baja abundancia de géneros concretos como *Akkermansia*, *Lactobacillus* y especies como *Methanobacteriales smithii*.

Por otra parte, el metabolismo microbiano del intestino se relaciona con la homeostasis fisiológica de diferentes maneras, donde la producción exacerbada de metabolitos como el N-óxido de trimetilamina o los ácidos grasos de cadena corta y los cambios en las vías del metabolismo de los ácidos biliares parecen relacionarse negativamente con la salud cardiovascular. Además, los pacientes con placa aterosclerótica tienen patrones de microbioma con niveles altos de Proteobacterias y niveles bajos de Firmicutes⁽⁶⁾.

Asimismo, el exceso de peso y la disbiosis están estrechamente asociados con el proceso inflamatorio crónico de bajo grado, que afecta la producción de citoquinas inflamatorias (IL-6 y TNF- α) que comprometen la sensibilidad de acción de hormonas como la insulina, contribuyendo a la resistencia a la insulina y el desarrollo de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) a largo plazo. Entre los hallazgos reportados tras el análisis de la microbiota de portadores de DMT2, los géneros *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* y *Roseburia* se encuentran en menor proporción, mientras que los géneros *Ruminococcus*, *Fusobacterium* y *Blautia*, se asocian positivamente con la enfermedad⁽⁷⁾.

La microbiota intestinal como biomarcador de la ingesta de alimentos

Las investigaciones dietéticas frecuentemente necesitan estimar con precisión la ingesta de nutrientes en una dieta típica, así como monitorizar la adherencia de las personas y/o pacientes en una intervención nutricional. Los patrones dietéticos están involucrados en la enfermedad y la salud. Sin embargo, el impacto de los diferentes alimentos en la modulación de la microbiota aún no está claramente dilucidado, pero se sabe que impulsa cambios en la composición, abundancia y diversidad de microorganismos fecales, la barrera intestinal y el sistema inmunitario. La dieta es un factor modificable clave en la manipulación de la comunidad microbiana, con

impacto directo en la composición y mantenimiento de las poblaciones bacterianas beneficiosas a través del suministro continuo de sustratos dietéticos⁽⁸⁾. El impacto que produce la dieta en la MI abre una nueva posibilidad de utilizar la MI no solo como señal asociada a enfermedades, sino también un biomarcador de una dieta individual.

Por ejemplo, diversas investigaciones muestran que la dieta mediterránea (DM), caracterizada por el alto consumo de cereales integrales, legumbres, verduras, frutas, aceite de oliva y antioxidantes⁽⁹⁾, es capaz de modular positivamente la microbiota. El patrón mediterráneo se ha relacionado con un aumento de diversidad bacteriana, aumento de la abundancia del filum Bacteroidetes y grupos benéficos de *Clostridium* en detrimento de la disminución de Proteobacteria⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, las dietas basadas en consumo frecuente de vegetales (incluyendo a las dietas vegetarianas y veganas), son una importante fuente de fibra dietética y compuestos bioactivos procedentes de frutas, verduras, aceite de oliva virgen extra, cereales integrales, legumbres, semillas, aceites y grasas vegetales⁽¹¹⁾. La evidencia científica muestra que las dietas basadas en vegetales están asociadas con altos niveles de especies de *Prevotella*. Este género bacteriano, tiene propiedades antiinflamatorias asociadas a la producción de ácidos grasos de cadena corta⁽¹²⁾.

Por otro lado, el consumo de la dieta occidentalizada (DO) representa una preocupación mundial porque está relacionado con el creciente aumento de la obesidad y enfermedades crónicas no transmisibles, la cual se caracteriza por una alta densidad calórica asociada al consumo frecuente de grasas no saludables (saturadas y trans), azúcares refinados, sal, alcohol y otros elementos como colorantes, conservantes y antimicrobianos⁽¹³⁾. Al evaluar la MI en sujetos con patrones dietéticos occidentalizados, se evidencia una disminución de la diversidad y aumento de ciertas especies de *Clostridium*⁽¹⁴⁾.

Curiosamente, al observar la muestra fecal de hombres y mujeres de la población española con alta frecuencia de consumo de alimentos ultraprocesados (>5 raciones/día) se pudo comprobar una asociación entre el aumento de *Bifidobacterium*, Bifidobacteriales y Actinobacteria con el consumo de pizza y Actinobacteria con lácteos industrializados en mujeres. Para los hombres se observó que el aumento de Bacteroidia y Bacteroidetes se correlacionó positivamente con el consumo de carne procesada⁽¹⁵⁾. A pesar de los hallazgos que avalan el impacto negativo de la dieta occidental sobre la MI, la causa por la cual ocurren estos cambios aún no es concluyente, ya que se realizan estudios con diferentes tipos, cantidades y proporciones de grasas, azúcares, calorías y fibra dietética, que impactan sobre la salud microbiana.

Análisis de microbiota como índice de ingesta

La identificación de metabolitos microbianos tiene el potencial de servir no sólo como un biomarcador de diagnóstico para monitorear estados de enfermedad y disbiosis, sino que también permite comprender cómo se alimenta el individuo, lo que facilita la aplicación de estrategias nutricionales de precisión.

En este contexto, el estudio PREDICT pudo estudiar el microbioma intestinal y su asociación con la dieta en una escala y complejidad nunca alcanzada. A través de la secuenciación metagenómica, junto con datos dietéticos a largo plazo y cientos de mediciones de los marcadores sanguíneos postprandiales y en ayunas de los participantes, se consiguió identificar especies microbianas vinculadas a patrones dietéticos, biomarcadores cardiometabólicos y de obesidad, así como respuestas postprandiales⁽¹⁶⁾. A continuación, se muestra la siguiente tabla resumen, con el fin de conocer la participación de la composición de la MI de acuerdo a la ingesta de nutrientes (Tabla 1).

Tabla 1. Microbiota como marcador de ingesta de nutrientes.

Microbiota intestinal	Nutriente	Referencia
↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> spp., Proteobacterias	Exceso de proteína animal	Rinninella et al., 2019 ⁽⁸⁾
↓ <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Oscillibacter</i> , <i>Pseudoflavonifractor</i> , <i>Clostridium xiva</i> , <i>Johnsonella</i> , <i>Rothia</i>	Sodio	Rinninella et al., 2019 ⁽⁸⁾
↑ <i>Bifidobacterium</i> , ↑ SCFA, ↓ <i>Clostridium perfringens</i>	Proteína vegetal	Peng et al., 2015 ⁽¹⁷⁾
↑ Abundancia y diversidad de MO	Fibra soluble	Guan et al., 2021 ⁽¹⁸⁾
↑ Abundancia de MO	Vitamina A	Pham et al., 2021 ⁽¹⁹⁾
↑ Abundancia de MO	Vitaminas del Complejo B	Pham et al., 2021 ⁽¹⁹⁾
↑ Abundancia de MO y ↑ SCFA	Vitamina C	Pham et al., 2021 ⁽¹⁹⁾
↑ Abundancia de MO	Vitamina E	Pham et al., 2021 ⁽¹⁹⁾
↑ Abundancia de MO, ↑ <i>Lachnobacterium</i> , ↓ <i>Lactococcus</i>	Vitamina D	Sordillo et al., 2017 ⁽²⁰⁾

spp: Especie no identificada; SCFA: Short Chain Fatty Acids; MO: Microorganismos.

Entre los diferentes patrones dietéticos, se destacan aquellos constituidos por abundancia de fibra dietética y componentes bioactivos; controlados en proteína animal y láctea, y reducidos en ultraprocesados, como la dieta mediterránea y de origen vegetal. Estas pautas se asocian con la salud de la MI, con mayor abundancia y riqueza de grupos bacterianos simbióticos^(17,19), lo que afecta la homeostasis intestinal y metabólica del huésped.

Por el contrario, la escasez de fibra dietética, la deficiencia de micronutrientes y el consumo exacerbado de azúcares refinados y grasas saturadas modulan negativamente la abundancia y diversidad de este ecosistema, que se ha asociado estrechamente con trastornos inmunológicos, adiposidad corporal y enfermedades crónicas no transmisibles.

Conclusión

La dieta y el estado nutricional son determinantes importantes para la salud. La composición de la microbiota está asociada a patrones dietéticos y el consumo de alimentos específicos o compuestos bioactivos. La valoración de esta asociación podría servir de enlace para abrir nuevas vías y estrategias dirigidas a la búsqueda de biomarcadores novedosos y confiables de la ingesta nutricional para la evaluación y valoración de intervenciones nutricionales, así como la implementación de la nutrición de precisión en función de la microbiota fecal.

Bibliografía

1. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: From pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol.* 2011; 48(4): 257-73.
2. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ.* 2019; 7(8): e7502.
3. Kuhnle GGC. Nutritional biomarkers for objective dietary assessment. *J Sci Food Agric.* 2012; 92(6): 1145-9.
4. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol.* 2016; 39: 1-12.
5. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015; 6(4): 110.
6. Rajendiran E, Ramadass B, Ramprasad V. Understanding connections and roles of gut microbiome in cardiovascular diseases. *Can J Microbiol.* 2021; 67(2): 101-11.
7. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. (Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020; 51: 102590
8. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, et al. Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients.* 2019; 11(10): 2393
9. Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferré M, Corella D, la Vecchia C. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med.* 2019; 67: 1-55.
10. Bifulco M. Mediterranean diet: The missing link between gut microbiota and inflammatory diseases. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69(9): 1078.
11. Szabó Z, Erdélyi A, Kisbenedek AG, Ungár T, Polyák ÉL, Szabó SS, et al. Plant-based diets: a review. *Orvosi Hetilap.* 2016; 157(47):1859-65.
12. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, et al. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front Nutr.* 2019; 6: 47.
13. García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Nogueras-Fraguas F, et al. Nutritional components in Western diet versus Mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay. Implications for health and disease. *Nutrients.* 2021; 13(2): 1-53.
14. Velázquez KT, Enos RT, Bader JE, Sougiannis AT, Carson MS, Chatzistamou I, et al. Prolonged high-fat-diet feeding promotes non-alcoholic fatty liver disease and alters gut microbiota in mice. *World J Hepatol.* 2019; 11(8): 619-37.
15. Cuevas-Sierra A, Milagro FI, Aranaz P, Martínez JA, Riezu-Boj JI. Gut microbiota differences according to ultra-processed food consumption in a Spanish population. *Nutrients.* 2021; 13(8): 2710
16. Asnicar F, Berry SE, Valdes AM, Nguyen LH, Piccinno G, Drew DA, et al. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nat Med.* 2021; 27(2): 321-32.
17. Peng M, Bitsko E, Biswas D. Functional properties of peanut fractions on the growth of probiotics and foodborne bacterial pathogens. *J Food Sci.* 2015; 80(3): M635-41.
18. Guan ZW, Yu EZ, Feng Q. Soluble dietary fiber, one of the most important nutrients for the gut microbiota. *Molecules (Basel, Switzerland).* 2021; 26(22): 6802
19. Pham VT, Dold S, Rehman A, Bird JK, Steinert RE. Vitamins, the gut microbiome and gastrointestinal health in humans. *Nutr Res (New York, N.Y.).* 2021; 95: 35-53.
20. Sordillo JE, Zhou Y, McGeachie MJ, Ziniti J, Lange N, Laranjo N, et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3-6 months: Findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(2): 482-91.e14.

Microbiota y envejecimiento

Dámaso Crespo Santiago¹, Carlos Fernández Viadero²

¹Departamento de Anatomía y Biología Celular. Universidad de Cantabria. ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Correspondencia: D. Crespo Santiago (damaso.crespo@unican.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):159-162

Introducción

El ciclo vital humano comprende una serie de fases o periodos que se inician en la etapa embrionaria y terminan con el envejecimiento. La etapa embrionaria se continúa con la etapa fetal y ambas constituyen la vida intrauterina. Tras el nacimiento se inicia la etapa postnatal que es seguida por la infancia, adolescencia y etapa de adulto. Esta última se continúa con el envejecimiento que es, en este capítulo, a la que prestaremos especial atención desde un punto de vista biomédico⁽¹⁾. Además, de forma concomitante, analizaremos los cambios cualitativos y cuantitativos que tienen lugar en la microbiota, que de forma saprófita, nos acompaña en esta etapa.

Envejecimiento: características

El envejecimiento es un proceso universal, progresivo, irreversible, supresor y específico de cada especie⁽²⁾. Es bien conocido que el paso del tiempo es el principal factor que determina el envejecimiento humano. También conocemos que durante este proceso se manifiestan numerosas patologías y las preexistentes se pueden hacer más aparentes. Por estos motivos es importante afrontar el proceso de envejecimiento desde un enfoque bio-psico-social, es decir, analizarlo de una manera holística, para tratar de entender sus causas y aportar nuevos enfoques que nos permitan incrementar la longevidad saludable y reducir, al máximo, los efectos nocivos que ese proceso pudiera tener sobre las personas. Nosotros nos centraremos en los procesos biológicos que determinan y/o acontecen en el envejecimiento y al mismo tiempo analizaremos los cambios que se manifiestan en nuestra microbiota para de esta forma ampliar el modelo biológico humano con el denominado modelo holobiota que incluye las célu-

las humanas y la microbiota asociada al microambiente de nuestro organismo⁽³⁾.

Envejecimiento humano: factores determinantes

Son numerosas las teorías que tratan de explicar las causas del envejecimiento humano, pero de entre esta pléyade de propuestas, podemos considerar como más aceptadas: el acortamiento de los telómeros y la acción sobre diversas moléculas celulares de elementos nocivos como son los denominados radicales libres de oxígeno (RLO). Además, se han propuesto diversos procesos que inciden en la longevidad celular, entre los cuales destacan, la gestión de los lípidos (ApoE), la producción de moléculas tóxicas (beta amiloide), la muerte celular por necrosis y las alteraciones en el metabolismo de los glúcidos, por señalar alguna de las más estudiadas y conocidas⁽⁴⁾.

Cada vez que nuestras células se dividen para proliferar y renovar diversos tejidos de nuestro organismo, se produce un acortamiento de los cromosomas, lugar en el cual se encuentra el ADN nuclear (ADNn). Este acortamiento se produce en los segmentos más distales de los cromosomas, los telómeros, que tienen una secuencia repetida de bases TTAGGG y que no codifican ninguna proteína. Cuando este acortamiento llega a un nivel crítico, por proximidad de las partes codificantes del genoma, la célula entra en un proceso homeostático de muerte celular que se denomina apoptosis⁽⁵⁾. De esta forma se evita la proliferación de células con alteraciones potenciales de su ADNn y con el riesgo de producir mutaciones dañinas que comprometen la viabilidad de nuestro organismo.

En algunos de nuestros tejidos hay células que mantienen la capacidad proliferativa durante toda la vida. Esto se debe

a que dichas células expresan la enzima telomerasa que es capaz de regenerar la longitud de los telómeros y de esta forma las poblaciones celulares de esos tejidos se mantienen constantes como es el caso de las células epiteliales del intestino (enterocitos), aunque el ciclo mitótico de los enterocitos se va enlenteciendo a lo largo del envejecimiento. Además, en esta fase, disminuye el grosor de la pared intestinal, por reducción de sus componentes celulares, lo que determina que el trofismo esté enlentecido lo que influye en la microbiota que ocupa la luz intestinal⁽⁶⁾.

Los RLO son moléculas inestables de oxígeno (O₂) que tienen un electrón no apareado en el último orbital y por ese motivo son muy reactivas. Esta configuración hace que traten de estabilizarse eléctricamente uniéndose a moléculas celulares de su proximidad. Las mitocondrias son los orgánulos celulares en los cuales se producen este tipo de radicales. Por este motivo son las biomoléculas mitocondriales las, primeramente, más expuestas a su acción⁽⁷⁾. Los fosfolípidos de las membranas mitocondriales; interna y/o externa y el ADN mitocondrial (ADNmt) son las moléculas más afectadas. Esto conduce a una alteración de la fosforilación oxidativa, la falta de obtención de energía, en forma de ATP, para el funcionamiento celular y la necrosis celular.

Los factores previamente mencionados los podemos considerar dentro del denominado grupo de agentes intrínsecos o no modificables. Seguidamente abordaremos otro grupo de factores, que podemos denominar extrínsecos, en lo que a su acción sobre el envejecimiento y la microbiota pueden tener, pues, ellos pueden ser susceptibles de modificar dicho proceso y además podemos actuar sobre dicha acción y así modular la dinámica del envejecimiento. Como en el caso de los factores no modificables, no podemos analizar todos y cada uno de ellos por lo que comentaremos los más relevantes en lo que a su relación con la microbiota se refiere.

El primer lugar y muy estrechamente ligada con la microbiota debemos mencionar la dieta. Los nutrientes procedentes de la ingesta deben pasar por una serie de procesos catabólicos para ser reducidos a principios inmediatos (aminoácidos, monosacáridos y lípidos no complejos) para que se pueda producir la absorción intestinal. En este proceso general del catabolismo de los nutrientes actúan de forma concomitante tanto los diversos enzimas liberados a la luz del aparato digestivo, como la acción saprófita de la microbiota, para de esta forma facilitar dicha absorción por parte de los enterocitos intestinales. Las enzimas salivales, las secreciones gástricas, pancreáticas, intestinales y biliares son aspectos fundamentales de dicho catabolismo⁽⁸⁾. Ahora sabemos que para facilitar este proceso es importante la acción de la microbiota asociada al tracto gastro intestinal⁽⁹⁾.

A lo largo del ciclo vital humano se produce una progresiva variación en el aporte de los diferentes nutrientes a nuestro organismo. Desde la lactancia, periodo en el cual la leche materna aporta los elementos necesarios para satis-

facer las necesidades orgánicas para el desarrollo postnatal temprano, hasta la vejez en la cual la alimentación es menos abundante y variada que en las fases de la adolescencia y la etapa adulta, los cambios en la dieta van asociados a cambios en la microbiota intestinal⁽¹⁰⁾. De esta manera, resulta fácil entender la estrecha relación entre dieta y microbiota ya que la primera representa el aporte de los materiales necesarios para el trofismo de la segunda.

No podemos abandonar este apartado sin comentar otros aspectos fundamentales en las relaciones que se producen en el holobioma como son, entre otras; la higiene, la presencia de enfermedades asociadas al envejecimiento o la activación de patologías crónicas. En este apartado merece especial atención mencionar las variaciones en el propio trofismo entérico en el cual la reducción o disminución de la cinética en la renovación de los enterocitos, por efecto del envejecimiento, determina una alteración en los procesos de absorción⁽¹¹⁾. En este aspecto la paulatina disminución de la actividad de la telomerasa y el asociado proceso de acortamiento de los telómeros, determina que se produzca una reducción de la población de células absorbentes intestinales por falta de renovación y la alteración en el proceso general de absorción intestinal. Estos hechos inciden de forma notable en los cambios cualitativos y cuantitativos de la flora intestinal.

La microbiota en el envejecimiento

Una vez comentados algunos de los aspectos de las causas del envejecimiento podemos iniciar el análisis de los cambios que suceden en la microbiota a lo largo del ciclo vital humano, prestando especial atención al periodo de envejecimiento.

Se considera, aunque hay algunos estudios que lo discuten, que desde el momento de la fecundación hasta el inicio del parto nuestros organismos maduran en un ambiente totalmente libre de gérmenes; bacterias y virus, principalmente. Es en el momento del mecanismo del parto cuando al producirse la expulsión del feto, en su recorrido por el canal del parto, comienza a ser colonizado por gérmenes asociados a dicho canal. Aunque esta primera colonización es principalmente cutánea, también la deglución de los fluidos, a este nivel, representa el inicio de la colonización del tracto digestivo por parte de las primeras poblaciones de bacterias de la microbiota. La lactancia supone una importante fuente de entrada de bacterias asociadas a la piel y a la leche materna, que al ser deglutidas siembran de microbios, en una segunda oleada, el tracto gastro intestinal. Dicha microbiota está íntimamente relacionada con la facilitación del catabolismo proteico y glucídico de los componentes de la leche materna para facilitar su absorción. Posteriormente los cambios asociados a las variaciones en la dieta producirán cambios en la microbiota intestinal para asegurar su correcta absorción. La tabla 1 nos muestra las cepas de microbiota que administradas a personas mayores no han ejercido efectos nocivos.

Tabla 1. Microbiota que se ha administrado a poblaciones geriátricas y que no ha mostrado efectos adversos.

Filo	Cepa
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i> DSM 24731
Bifidobacterias	<i>B. longum</i> DSM 24736
	<i>B. breve</i> DSM 24732
	<i>B. infantis</i> DSM 24737
Lactobacilos	<i>L. acidophilus</i> DSM 24735
	<i>L. plantarum</i> DSM 24730
	<i>L. paracasei</i> DSM 24733
	<i>L. delbrueckii</i> DSM 24734

Datos tomados de Doron S, et al.⁽¹⁸⁾. Según estudios de Pellino G, et al. *Early postoperative administration of probiotics versus placebo in elderly patients undergoing elective colorectal surgery: A double-blind randomized controlled trial.* BMC Surg. 2013; 13 (Suppl 2): S57-62.

Durante el envejecimiento la microbiota es diferente de la que hemos poseído en las etapas anteriores y estos cambios, tanto en cantidad como en variedad de dichos elementos, están asociados, íntimamente, al proceso general de envejecimiento. De hecho, se ha propuesto una teoría del envejecimiento que relaciona el genoma humano con el genoma de la microbiota (microbioma), agrupando a ambos en el término hologenoma y desde este punto inicial proponer la teoría hologenómica del envejecimiento, por la cual las concomitantes variaciones en ambos genomas serían causa determinante de dicho proceso. De esta forma, el concepto de holobionte (ser humano más microbiota) tendría una base biogerontológica que permitiría explicar algunas de las enfermedades asociadas al envejecimiento, como las relacionadas con el envejecimiento cerebral, entre las que destacan la enfermedad de Alzheimer y Parkinson, o estados inflamatorios crónicos. En esta línea son diversos los estudios experimentales que relacionan los efectos moduladores de la microbiota y su relación con funciones orgánicas tan determinantes como la defensa inmune, la sarcopenia y el ya comentado deterioro cognitivo con sus diversos niveles de afectación. Estos procesos, junto a otros que afectan la esfera endocrina y las variaciones en las respuestas inflamatorias, agrupadas bajo el término de inmunosenescencia⁽¹²⁾, ayudan a incrementar los efectos de la llamada fragilidad asociada a la edad⁽¹³⁾, síndrome que ha sido relacionando con la reducción y/o pérdida de determinadas poblaciones de la microbiota del tracto gastro intestinal. En este sentido se ha sugerido que estos cambios tendrían más incidencia en el proceso de envejecimiento que el simple paso del tiempo medido por la edad⁽¹⁰⁾.

La dieta mediterránea es considerada como una de las posibles bases que explicarían, en parte, la longevidad de ciertas regiones del Norte del mediterráneo, entre ellas España. Este tipo de dieta es rica en el aporte de legumbres, hortalizas, frutas, y un moderado-bajo consumo de pescado y carnes rojas. Además, la utilización de aceite de oliva, que contiene el ácido oleico (ácido graso monoinsaturado omega-9) y también, el moderado consumo de vino tinto (contiene polifenoles, moléculas detoxificantes de RLO) se han propuesto como elementos exógenos promotores de una longevidad saludable. Todos estos componentes de la dieta mediterránea se consideran que forman la base de la riqueza, variabilidad y cantidad de la microbiota intestinal de las poblaciones de esta área geográfica. Se ha observado⁽¹⁴⁾ que esta dieta asegura la presencia, a lo largo del proceso de envejecimiento, de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, bacterias consideradas protectoras, y una reducción de *Clostridium*, considerada una población dañina para nuestro organismo. Sin abandonar la importancia de una dieta variada y equilibrada, el aporte de fibras y grasas insaturadas (monoinsaturadas y poliinsaturadas) determina que se produzca un efecto de renovación por arrastre de la flora intestinal y un mejor metabolismo en lo que se refiere a la síntesis de los fosfolípidos de las membranas celulares y de forma más concreta de las membranas de las neuronas y enterocitos, asegurando una fluidez que facilita, entre otras cosas, el mantenimiento de los procesos cognitivos y de absorción intestinal durante el envejecimiento.

Alteraciones de la microbiota en el envejecimiento

Es en las primeras etapas de nuestro desarrollo postnatal cuando la variedad y cantidad de microbiota intestinal es más abundante. En etapas sucesivas esta variabilidad de especies se va reduciendo y es durante la etapa de envejecimiento cuando la diversidad de las familias bacterianas se hace menor⁽¹⁵⁾. Como ya hemos comentado muchos de estos cambios se deben a variaciones en la alimentación como son, entre otras, la utilización de productos ultraprocesados, disminución del consumo de frutas y verduras, el consumo elevado de alcohol, etc.

Diversos proyectos de investigación realizados en personas mayores, como el estudio MedDiet han mostrado que una dieta equilibrada (tipo mediterránea) produce una reducción de los niveles de proteína C reactiva, conocido marcador de procesos inflamatorias, además de una clara mejoría del denominado perfil lipídico de las personas del grupo experimental. Además, se ha observado una preservación y mayor diversidad de microbiota del grupo con una dieta de tipo mediterráneo⁽¹⁶⁾. La administración de prebióticos a personas mayores ha mostrado mejorías en los niveles plasmáticos de diversos marcadores antiinflamatorios, por reducción de sus niveles, y de la presencia de radicales libres de oxígeno y, en general, un incremento de los niveles de vitamina B₁₂⁽¹⁷⁾.

Estos resultados se consideran indicadores de mejoría en la salud de los mayores, tanto física como mental⁽¹⁸⁾. En este sentido hay estudios que ligan la actividad cognitiva con la microbiota y señalan que su correcta actividad determina el estado cognitivo de las personas mayores⁽¹⁹⁾.

Conclusiones

El envejecimiento humano es un proceso continuo que está influido, de forma directa por el paso del tiempo, la acción de diversas moléculas tóxicas y la reducción de la capacidad de regeneración de nuestras células. Para el mantenimiento de nuestra correcta homeostasis, necesitamos un aporte de oxígeno, agua y principios inmediatos⁽²⁰⁾. La microbiota, se ha demostrado que, forma parte integral del ser humano y ambos constituyen lo que se denomina holobionte. El correcto equilibrio de las poblaciones microbianas que forman la microbiota es importante para el mantenimiento de diversas funciones orgánicas, que, redundará en una simbiosis positiva para nosotros. Durante el envejecimiento las variaciones en la mucosa intestinal determinan cambios en la microbiota que pueden iniciar y/o incrementar diversas patologías.

Bibliografía

1. Crespo Santiago, D. El envejecimiento: definiciones y teorías. En: Crespo Santiago, D (ed). Biogerontología. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cantabria; 2006; p. 13-33.
2. Weinert BT, Timiras PS. Invited review: theories of aging. *J Appl Physiol*. 2003; 95 (4): 1706-16.
3. Bana B, Cabreiro F. The microbiome and aging. *Annu Rev Genet*. 2019; 53: 239-61.
4. Kyriazis M. Ageing throughout history: the evolution of human lifespan. *J Mol Evol*. 2020; 88 (1): 57-65.
5. Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases. *Curr Aging Sci*. 2014; 7(3): 161-7.
6. Ribera Casado JM. Microbiota intestinal y envejecimiento: ¿un nuevo camino de intervención? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016; 51(5): 290-5.
7. Harman D. Free radicals in aging. *Mol Cell Biochem*. 1988; 84(2): 155-61.
8. Sanchez-Morate E, Gimeno-Mallench L, Stromsnes K, Sanz-Ros J, Román-Domínguez A, Parejo-Pedrajas S, et al. Relationship between diet, microbiota, and healthy aging. *Biomedicine*. 2020; 8(8): 287.
9. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016; 375(24): 2369-79.
10. Fernández Viadero C, Jiménez Sanz M, Verduga Vélez R, Crespo Santiago D. Aplicaciones clínicas de los probióticos en patologías frecuentes de los mayores. En: Álvarez Calatayud G, de la Fuente del Rey M, López Trigo JM (coord.). Guía de la buena práctica clínica en Geriátrica. Papel de la microbiota y empleo de probióticos en adultos y mayores. SEG; 2017. p. 71-81.
11. Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A, Ponziani FR. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(21): 7404-13.
12. De la Fuente M. Where could research on immunosenescence lead? *Int J Mol Sci*. 2019; 20(23): 5906-12.
13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56(3): M146-56.
14. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018; 73(3): 318-26.
15. Martino C, Dilmore AH, Burchman ZM, Metcalf JL, Jeste D, Knight R. Microbiota succession throughout life from the cradle to the grave. *Nature Reviews Microbiology*. 2022; 20(12): 707-20.
16. NU Project. <https://cordis.europa.eu/project/id/266486/reporting>. New dietary strategies addressing the specific needs of elderly population for a healthy ageing in Europe. 2023. Fecha de consulta 9 /01/2023.
17. Valentini L, Pinto A, Bourdel-Marchasson I, Ostan R, Brigidi P, Turroni S, et al. Impact of personalized diet and probiotic supplementation on inflammation, nutritional parameters and intestinal microbiota-The "RISTOMED project": randomized controlled trial in healthy older people. *Clin Nutr*. 2015; 34(4): 593-602.
18. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(2): S129-34.
19. Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A, Prati B, Lauretani F, Meschi T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: A systematic review. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 1497-511.
20. Crespo Santiago D, Fernández Viadero C, Navas Méndez J. Geriátrica y Gerontología. En: Álvarez Calatayud G, Guarner Aguilar F (eds). Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2022. p. 537-40.

Probióticos, prebióticos y postbióticos en fórmulas lácteas infantiles

José Manuel Moreno Villares

Director del Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra.

Correspondencia: jmorenov@unav.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):163-166

Introducción

La leche humana es un fluido fisiológico complejo y específico, el alimento ideal para el lactante, ya que su composición está específicamente adaptada a sus características digestivas y contiene los nutrientes esenciales para un crecimiento y desarrollo óptimos. Además, contiene una gran cantidad de compuestos bioactivos no nutritivos y de microbios que son importantes para la colonización bacteriana del intestino, la maduración inmune, el desarrollo metabólico y el desarrollo cognitivo.

Componentes protectores como citoquinas, oligosacáridos y bacterias, facilitan la adaptación del recién nacido al ambiente extrauterino. Teniendo en cuenta estos efectos beneficiosos, microorganismos vivos (probióticos), sustancias que favorecen el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos (prebióticos) o una mezcla de ambos (simbióticos) o bien a los componentes bioactivos que se generan durante la fermentación (postbióticos) se añaden a las fórmulas infantiles con el objetivo teórico de conseguir esos efectos beneficiosos, a través de promover una microbiota intestinal parecida a la de los niños amamantados. Estos efectos beneficiosos se relacionan con la producción de ácidos grasos de cadena corta derivados de la fermentación de la fibra, con la síntesis de compuestos químicos esenciales para el organismo y que ejercen efectos metabólicos sobre el huésped y con la modulación de la función inmune y del sistema de defensa intestinal.

Legislación

Los requisitos de composición de los preparados para lactantes y de continuación estarán regulados mediante el

Reglamento (UE) No 609/2013 y por el Reglamento Delegado (UE) 2016/127 de la Comisión, de 25 de septiembre de 2015, que complementa el Reglamento (UE) N° 609/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo⁽¹⁾. Esta regulación también aplica a las fórmulas a base de hidrolizados de proteínas.

En este reglamento se recoge que podrán añadirse fructooligosacáridos y galactooligosacáridos a los preparados para lactantes y de continuación. Su contenido no será superior a 0,8 g/100 ml en una combinación de 90% de oligogalactosil lactosa y 10% de oligofruetosil sacarosa de elevado peso molecular. Podrán utilizarse diferentes combinaciones y niveles máximos de fructooligosacáridos y galactooligosacáridos, si su idoneidad para los lactantes ha quedado demostrada. No existe ninguna reglamentación específica sobre la adición de probióticos o postbióticos.

En el caso de los Oligosacáridos de la Leche Materna (HMOs, *Human Milk Oligosaccharides*) su uso en fórmula infantiles se autoriza en base a considerarse un ingrediente nuevo (*novel food*) en alimentación humana.

Fórmulas infantiles suplementadas con probióticos

La leche humana es una de las principales fuentes para el recién nacido de bacterias comensales incluyendo *Staphylococcus*, *Streptococcus*, bifidobacterias, bacterias ácido lácticas, pero también virus e incluso hongos y juega un papel clave en la colonización inicial de su intestino. La inclusión en las fórmulas lácteas de bacterias probióticas, podría ser una solución válida para mejorar el equilibrio microbiano

Tabla 1. Puntos clave de la adición de probióticos a las fórmulas infantiles

1. La suplementación con probióticos tiene como objetivo modular la actividad de la microbiota intestinal de los lactantes modificando su balance.
2. Las fórmulas infantiles suplementadas con probióticos tiene un modesto efecto beneficioso sobre la prevención de infecciones en los lactantes sanos.
3. La eficacia de las fórmulas suplementadas con probióticos sobre el cólico infantil o la irritabilidad son todavía objeto de debate.
4. Las principales debilidades en relación a la adición de probióticos a las fórmulas es el momento, el tipo de cepa o cepas y la duración del tratamiento.

intestinal de los lactantes que no puedan tomar leche de su madre, obteniéndose de esta manera algunos de los beneficios atribuidos clásicamente a la lactancia natural (Tabla 1).

Diferentes probióticos han demostrado ejercer un efecto beneficioso sobre la salud al incorporarse en las fórmulas para lactantes^(2,3). Con algunos de ellos (bifidobacterias) se ha detectado en las heces una concentración de IgA secretora semejante a la descrita para aquellos lactantes alimentados con leche materna. Algunas cepas de lactobacilos y bifidobacterias han demostrado su capacidad para estabilizar la integridad de la barrera intestinal, reduciendo potencialmente la carga sistémica de antígenos, e influenciar la función inmune a través de los efectos sobre enterocitos, células presentadoras de antígeno, células T reguladoras y células T y B efectoras.

Debido a que existe una gran variedad en el tipo de probiótico utilizado, en las dosis y en la duración de la suplementación, es difícil obtener datos concluyentes sobre su efecto, como recoge el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)⁽⁴⁾.

La suplementación con probióticos no produce efectos adversos y no altera el crecimiento. Hay datos suficientes para apoyar la seguridad de los probióticos en recién nacidos y lactantes, incluso en prematuros. Un número importante de las fórmulas existentes hoy día en el mercado contienen probióticos, y los diferentes comités de expertos apoyan su uso siempre y cuando se haya demostrado su seguridad y un beneficio para la salud y el desarrollo del niño⁽⁵⁾.

En un meta-análisis reciente que incluía 26 estudios aleatorizados que reunían 1.957 lactantes que recibían una fórmula suplementada con probióticos y 1.898 la fórmula control, con una duración media de la intervención de $5,6 \pm 2,84$ meses, se encontró que determinadas cepas disminuían los episodios de cólico, el número de días con fiebre y el uso de antibióticos, aunque la gran heterogeneidad de los estudios limitaba la fortaleza del efecto⁽⁶⁾.

Diversos ensayos clínicos han demostrado que los probióticos reducen en el recién nacido prematuro la incidencia de enterocolitis necrotizante, la sepsis de inicio tardío, la mortalidad, el tiempo para lograr la alimentación enteral completa y la duración de la estancia hospitalaria⁽⁷⁾. Por ello, se ha sugerido que los probióticos deben administrarse de forma rutinaria a los prematuros de muy bajo peso al nacimiento, aunque este efecto no se ha demostrado con fórmula infantiles con probióticos⁽⁸⁾.

Aunque se ha descrito una menor incidencia de infecciones respiratorias en los lactantes que toman fórmulas suplementadas con probióticos, en general no se han encontrado efectos ni en la duración de la enfermedad ni en el número de episodios. Un estudio con *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reportó una disminución de un 30% en las infecciones respiratorias en el primer año de vida.

No existen datos suficientes que avalen el efecto de los probióticos para reducir el padecimiento de enfermedades alérgicas, pero sí que disminuyen la incidencia de dermatitis atópica en los lactantes^(9,10). El potencial de determinadas cepas para favorecer la respuesta inmune Th1 y Th3 frente a la respuesta Th2 en los pacientes atópicos, puede crear condiciones óptimas para reconducir la memoria inmune y reducir el riesgo de enfermedad atópica. Varios estudios clínicos en los que se analiza el papel de las fórmulas extensamente hidrolizadas suplementadas con *Lactobacillus rhamnosus* GG en la prevención o en el tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca encuentran una menor prevalencia de síntomas digestivos, eccema y asma al compararlos con los que recibieron una fórmula no suplementada⁽¹¹⁾. En esa misma línea, la incorporación de probióticos a dichas fórmulas parece contribuir a una adquisición más rápida de la tolerancia. Otros autores no encuentran dicho efecto protector^(12,13).

Una dificultad práctica es que los probióticos son sensibles al calor lo que condiciona mucho su conservación y la forma de preparación.

Fórmulas infantiles suplementadas con prebióticos/oligosacáridos de la leche humana (HMOs)

Se han identificado más de 200 oligosacáridos complejos en la leche de mujer (HMOs). La mayoría de estos oligosacáridos no son digeridos y llegan al colon, en donde pueden ejercer diversas funciones: compiten por los receptores de membrana con las bacterias y virus patógenos en el epitelio intestinal; acidifican el medio a partir de su fermentación por las bacterias del colon, inhibiendo el crecimiento de bacteroides, clostridios y coliformes; promueven el crecimiento de lactobacilos y bifidobacterias; y estimulan el desarrollo del sistema inmunológico del lactante, habiéndose comunicado que existe una correlación directa con selectinas, integritinas y otros receptores, y que afecta a las interacciones entre

leucocitos y células endoteliales⁽¹⁴⁾. La fermentación de los prebióticos por las bacterias del intestino genera ácidos grasos de cadena corta que tienen un efecto antiinflamatorio directo y promueven la integridad de la barrera intestinal a través de sus efectos sobre la proliferación y diferenciación de las células de la mucosa intestinal.

Debido a todas estas propiedades, se entiende el interés en suplementar las fórmulas infantiles con prebióticos⁽¹⁵⁾. Hasta que no se dispuso de HMOs de origen sintético, la suplementación se ha realizado con mezclas de galactooligosacáridos (GOS) y fructooligosacáridos (FOS) hasta un máximo de 0,8 g/100 ml y con una relación GOS:FOS de 9:1. Actualmente se dispone de fórmulas suplementadas con oligosacáridos de la leche humana, HMOs: desde las primeras fórmulas suplementadas que contenían 1 o 2 HMOs hasta algunas de las más recientes con 5 o 6 tipos⁽¹⁶⁾.

Las fórmulas suplementadas con prebióticos son seguras y bien toleradas, no afectan al crecimiento, favorecen una microbiota parecida a la de los amamantados y mejoran la consistencia de las heces de los lactantes. Las concentraciones plasmáticas de citocinas proinflamatorias son significativamente menores que las de aquellos lactantes alimentados con fórmula estándar, cuando se suplementan con HMOs. La significación clínica de estos efectos no es, sin embargo, concluyente⁽¹⁷⁾.

Estudios llevados a cabo con distintos prebióticos destacan un efecto bifidogénico más parecido a los alimentados con leche humana, e incluso se ha descrito un efecto especial sobre determinadas especies de bifidobacterias, pero tienen un efecto limitado sobre la reducción de las bacterias patógenas.

Hay algunos datos que sugieren que la suplementación con prebióticos disminuye el riesgo de infecciones gastrointestinales, pero el tamaño de los estudios y el rango de intervalos de confianza tan amplios que obligan a interpretar los datos con cautela. Lo mismo ocurre con la disminución en el número de infecciones respiratorias. Tampoco, excepto para el caso de la consistencia de las deposiciones, se han encontrado diferencias en la presencia de síntomas digestivos (cólico, llanto/irritabilidad, regurgitaciones o vómitos) (Tabla 2).

Aunque existe la opinión de que las fórmulas suplementadas con prebióticos pueden ser efectivas para prevenir la alergia, no hay suficientes evidencias para determinar el papel de los prebióticos en la prevención del eczema, la dermatitis atópica o la hipersensibilidad a alimentos.

Fórmulas infantiles suplementadas con simbióticos

Existen pocos estudios sobre la suplementación simultánea de las fórmulas para lactantes con prebióticos y probióticos⁽⁶⁾. En los escasos estudios llevados a cabo con simbióticos, se ha encontrado que influyen sobre el crecimiento, no disminuyen la incidencia de síntomas digestivos ni de

Tabla 2. Puntos clave de la adición de prebióticos a las fórmulas infantiles

1. Los prebióticos actúan mediante la fermentación selectiva en el trato digestivo, lo que favorece el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos.
2. Diferentes tipos de prebióticos actúan de forma diferente en el crecimiento de las bacterias intestinales.
3. El uso de fórmulas infantiles con prebióticos se asocia a menor pH, con un patrón de ácidos grasos de cadena corta más similar al de los lactantes amamantados.
4. Las fórmulas suplementadas se asocian generalmente a deposiciones más blandas.

infecciones, aumentan el número de deposiciones diarias, pero no influyen sobre la consistencia de las heces. En alguno de los estudios se encuentra un predominio de bifidobacterias a expensas de las bifidobacterias endógenas (*B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. pseudocatenulatum*). A luz de estos hallazgos no existe ninguna recomendación en firme sobre la suplementación con simbióticos en las fórmulas infantiles⁽¹⁸⁾.

Postbióticos

Se entiende por postbióticos a los componentes bioactivos que se generan durante la fermentación y que pueden tener efectos beneficiosos sobre la salud. Incluye tanto los metabolitos como fragmentos de los microorganismos no viables^(19,20).

Pueden ser una vía para aumentar la potencia de los microorganismos de la luz intestinal o ser propiamente componentes funcionales, sin embargo se dispone de un limitado número de estudios, la mayoría encaminados a demostrar su seguridad y la eficiencia para conseguir una flora bifidógena.

En resumen, el conocimiento del papel de la microbiota en el desarrollo del sistema inmune y en la maduración de la barrera intestinal, así como sobre los componentes de la leche materna más directamente implicados en esta función, ha llevado a la industria de la alimentación infantil a incorporar estos avances a la composición de los fórmulas para lactantes y de los preparados de continuación. Los estudios iniciales han permitidos demostrar que su empleo es seguro y que consiguen modificar la composición del microbioma intestinal. Los estudios clínicos encaminados a demostrar la eficacia clínica de la suplementación con estos -bióticos es, sin embargo, mucho más escasa y con resultados poco concluyentes debido a la heterogeneidad de los estudios, el pequeño tamaño muestral y la corta duración de la intervención.

Bibliografía

1. Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards

- requirements on information relating to infant and young child feeding. En: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/127/2022-04-01 (consultado el 6.01.2023)
2. Bertelsen RJ, Jensen ET, Ringel-Kulka T. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016; 30: 39-48.
 3. Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, Donovan SM. Microbiome composition in pediatric populations from birth to adolescence: Impact of diet and prebiotic and probiotic interventions. *Dig Dis Sci.* 2020; 65(3): 706-22.
 4. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: A systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 238-50.
 5. Skórka A, Piescik-Lech M, Kolodziej M, Szajewska H. To add or not to add probiotics to infant formulae? An updated systematic review. *Benef Microbes.* 2017; 8: 717-25.
 6. Indrio F, Gutierrez Castrellon P, Vandenplas Y, Cagri Dinleyici E, Francavilla R, Mantovani MP, et al. Health effects of infant formula supplemented with probiotics or synbiotics in infants and toddlers: Systematic review with network meta-analysis. *Nutrients.* 2022; 14: 5175.
 7. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and preterm infants: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition and the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70(5): 664-80.
 8. Poindexter B, Committee on Fetus and Newborn, Cummings J, Hand I, Adams-Chapman I, Aucott SW, et al. Use of probiotics in preterm infants. *Pediatrics* 2021; 147(6): e2021051485.
 9. Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 1355-60.
 10. Jiang W, Ni B, Liu Z, Liu X, Xie W, Wu IXY, Li X. The role of probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Drugs.* 2020; 22(5): 535-549.
 11. Guest JF, Fuller GW. Effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula supplemented with *Lactobacillus rhamnosus* GG compared with an extensively hydrolysed whey formula in managing cow's milk protein allergic infants. *J Comp Eff Res.* 2019; 8(15): 1317-26.
 12. Cabana MD, McKean M, Caughey AB, Fong L, Lynch S, Wong A, et al. Early probiotic supplementation for eczema and asthma prevention: A randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2017; 140: e20163000.
 13. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2019; 178(8): 1139-49.
 14. Sprenger N, Tytgat HLP, Binia A, Austin S, Singhal A. Biology of human milk oligosaccharides: From basic science to clinical evidence. *J Hum Nutr Diet.* 2022; 35(2): 280-99.
 15. Migdady M, Al Mistarihi J, Azaz A, Rawat D. Prebiotics in the infant microbiome: the past, present, and future. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020; 23: 1-14.
 16. Lasekan J, Choe Y, Dvoretzkiy S, Devitt A, Zhang S, Mackey A, et al. Growth and gastrointestinal tolerance in healthy term infants fed milk-based infant formula supplemented with five human milk oligosaccharides (HMOs): A randomized multicenter trial. *Nutrients.* 2022; 14(13): 2625.
 17. Skórka A, Piescik-Lech M, Kolodziej M, Szajewska H. Infant formulae supplemented with probiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr.* 2018; 119: 810-25.
 18. Fabiano V, Indrio F, Verduci E, Calcaterra V, Pop TL, Mari A, et al. Term infant formulas influencing gut microbiota: An overview. *Nutrients.* 2021; 13(12): 4200.
 19. 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(19): 4673.
 20. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics-A step beyond pre- and probiotics. *Nutrients.* 2020; 12(8): 2189.

Comunicaciones Orales

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):167-176

USOS CLÍNICOS - INMUNONUTRICIÓN

Metabolic response of intestinal microbiota to guar gum consumption. Barber C¹⁻³, Sabater C^{4,5}, Guarner F¹, Margolles A^{4,5}, Azpiroz F¹⁻³. ¹*Digestive System Research Unit. University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.* ²*Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra. Barcelona.* ³*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd). Madrid.* ⁴*Department of Microbiology and Biochemistry. IPLA-CSIC, Asturias.* ⁵*Health Research Institute of Asturias. ISPA, Asturias.*

Introduction. Guar gum is used extensively as thickening agent in food, but it remains uncertain whether and to what extent it is fermented by colonic microbiota and whether it has microbiota modulatory properties.

Methodology. To determine the metabolic response of intestinal microbiota to guar gum consumption, specifically, the extent of initial fermentation and subsequent adaptation. Single-centre, single arm, open label, proof-of-concept study testing the effect of guar gum on microbiota metabolism and adaptation. Healthy subjects (n= 12) were administered guar gum (8 g/d) for 18 days. Outcomes were measured before, at initial and late administration: i) anal gas evacuations (number/d); ii) digestive sensations (daily scales); iii) fecal gut microbiota taxonomy and metabolic functions by shotgun sequencing.

Results. At initial consumption, guar gum induced a transient increase in anal gas evacuations and digestive sensations; gas evacuation completely reverted upon continuous administration, whereas sensations reverted only in part. Guar gum induced moderate changes in human microbiota composition at both taxonomic and functional levels. Positive associations between effects on microbiota (proliferation of *Agathobaculum*

butyriciproducens and *Lachnospira pectinoschiza*) and hedonic sensations were detected.

Conclusions. Guar gum is metabolized by intestinal microbiota, and, upon continuous consumption, induces a selective adaptation of microbial taxonomy and function. These data highlight the potential interest of guar gum for novel prebiotic ingredient formulation.

Fórmulas lácteas infantiles suplementadas con probióticos. Evidencia científica. Tarazona González C, Álvarez Calatayud G, Peña Quintana L, Leis Trabazo R, Espín Jaime B, Sánchez-Valverde F. *Grupo de trabajo de Pediatría de la SEMiPyP.*

Introducción. La leche materna es el alimento ideal para el lactante. Las fórmulas lácteas surgen como una alternativa en la nutrición del lactante cuando la lactancia materna no es posible. La suplementación con probióticos tiene como finalidad no sólo acercarse a su composición, sino también conseguir una funcionalidad similar. El objetivo del presente estudio es valorar la evidencia científica de sus efectos beneficiosos en el lactante de estas fórmulas.

Metodología. Se realiza una revisión sistemática de los ensayos clínicos bien diseñados de la eficacia y seguridad de las fórmulas suplementadas con probióticos frente a las no suplementadas y/o lactancia materna. El estudio se apoyó en bases de datos que analizaron numerosos meta-análisis. Además, se consultaron documentos de consenso y las revisiones más actualizadas de las principales guías de práctica clínica (WGO, ESPGHAN, AGA, WAO, etc.).

Resultados. Se ha relacionado cada cepa o mezcla con el efecto clínico potencial. Las cepas con mayor evidencia tenían al menos un meta-análisis siendo recomendadas por las principales guías de práctica clínica. En general, los beneficios observados

fueron: menor incidencia de infecciones gastrointestinales y de vías respiratorias altas; menor empleo de antibióticos; menos incidencia de procesos alérgicos en lactantes de riesgo y menor incidencia de trastornos digestivos menores (estreñimiento y el cólico del lactante).

Conclusiones. La suplementación con probióticos en las fórmulas para lactantes no plantea problemas de seguridad ni con respecto al crecimiento. Aunque la evidencia científica apoya la presencia de efectos clínicos beneficiosos, en la actualidad, algunas guías no recomiendan su empleo de manera rutinaria alegando la escasa cantidad de estudios sobre cepas específicas. Esta última conclusión sólo refleja los datos existentes más que una verdadera falta de efecto. Este estudio pretende ser un complemento a la guía de práctica clínica de la SEMyPyP recientemente desarrollada.

Estudio parcialmente financiado por Nestlé España.

El efecto del envejecimiento en la microbiota intestinal: papel protector de la dieta mediterránea. Cuevas-Sierra A¹, Martínez A¹, Milagro F². ¹Programa de Nutrición de precisión y salud cardiometabólica de IMDEA Alimentación, Madrid. ²Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología de la Universidad de Navarra y Centro de Investigación en Nutrición de la Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción. La composición de la microbiota intestinal depende de factores como la dieta, el envejecimiento o el sexo. El objetivo fue evaluar el efecto de la edad y en la composición de la microbiota y estudiar el posible papel protector de la adherencia a la dieta mediterránea (DM).

Metodología. El análisis se realizó con 61 sujetos españoles con sobrepeso y obesidad mayores de 60 años. El ADN de muestras fecales se secuenció con el protocolo Illumina 16S. Los datos nutricionales se recogieron con un cuestionario de frecuencia alimentaria. La adherencia a la DM se evaluó con un cuestionario validado. La población se dividió en dos grupos según su adherencia a la DM. Las diferencias en la microbiota se evaluaron mediante los índices de diversidad diferencias en la composición mediante análisis discriminante lineal y edgeR.

Resultados. La población con mayor adherencia a la DM presentó valores significativamente más altos de diversidad alfa. LDA reveló Betaproteobacterias, orden Burkholderiales y familia Sutterellaceae (perteneciente al filo Proteobacteria) fueron menos abundantes en estos sujetos mayores de 60 años con menor adherencia a la DM. El análisis de EdgeR mostró que, a nivel de género, *Bifidobacterium* aumentó significativamente en los sujetos con mayor adherencia a la DM.

Conclusiones. La edad y la adherencia a la DM tienen un impacto en la composición de la microbiota intestinal. La abundancia de algunos taxones depende de una interacción entre ambos factores, ya que hay géneros asociados al envejecimiento que se vieron disminuidos por la alta adherencia a la DM.

Una intervención multifactorial basada en probióticos, ejercicio físico en domicilio y aminoácidos de cadena ramificada mejora la fragilidad en los pacientes con cirrosis. Román E, Khaür N, Poca M, Padrós J, Nadal MJ, Cuyàs B, Alvarado E, Vidal S, Juanes E, Hernández Martínez-Esparza E, Santesmases R, Guarner C, Escorsell MA, Soriano G. *Hospital de Sant Pau. Barcelona.*

Introducción. La fragilidad es un factor predictivo de hospitalización y mortalidad en los pacientes con cirrosis. Los probióticos, el ejercicio y los aminoácidos ramificados (AAR) podrían tener un efecto sinérgico y mejorar la fragilidad en estos pacientes. **Objetivo.** Analizar si una intervención multifactorial (probióticos, ejercicio y AAR) puede mejorar la fragilidad en los pacientes con cirrosis.

Metodología. Se incluyeron pacientes ambulatorios con cirrosis clasificados según el Liver Frailty Index (LFI) en: > 4,4 frágiles, 4,4-3,2 prefrágiles o < 3,2 robustos. Los pacientes prefrágiles y frágiles se asignaron al azar 1:1 a grupo intervención (GI): probiótico multiespecies Vivomixx 1 sobre (450x10⁹ ufc)/12 h, ejercicio en domicilio 3 días/semana y AAR (10 g 3 días/semana), o grupo control (GC) durante 1 año. Se realizó un seguimiento prospectivo para determinar el LFI y la incidencia de eventos clínicos. Se consideró mejoría clínicamente significativa del LFI: moderada si ≥ 0,2 y sustancial si ≥ 0,5 (Lai, 2020).

Resultados. Se incluyeron 32 pacientes [28 prefrágiles y 4 frágiles, edad 65,7 (8,4) años, hombres 59,4%, etiología alcohólica 68,7%], a 17 se les asignó el GI y a 15 el GC. En el GI, el LFI basal (3,94) disminuyó de forma clínicamente significativa a los 3, 6, 9 y 12 meses [3,68 (3,33-3,74), 3,68 (3,31-3,94), 3,28 (3,15-3,58) y 3,13 (2,96-3,49), respectivamente] (p<0,01 en todos los tiempos). El cambio en el LFI a los 12 meses fue -0,67 (0,23) en el GI y -0,13 (0,33) en el GC (p<0,001), siendo similar en mujeres y hombres. Durante el seguimiento, los pacientes del GI presentaron una menor probabilidad al año de caídas (p=0,03) y consultas a urgencias (p=0,04).

Conclusiones. Una intervención multifactorial que incluye un probiótico multiespecies, ejercicio y AAR mejora de forma significativa la fragilidad en pacientes con cirrosis ambulatorios y se asocia a una disminución en la incidencia de caídas y consultas a urgencias.

La conversión de trimetilamina a N-óxido de trimetilamina en pacientes con enfermedad coronaria es dependiente del dimorfismo sexual: estudio "COR-DIOPREV". García Fernández H¹, Arenas De Larriva AP¹, Rodríguez Cano D², Alcalá Díaz JF¹, Mora Ortiz M¹, Martín Piedra L¹, Luque Córdoba D³, Torres Peña JD¹, Priego Capote F³, Delgado Lista FJ¹, López Miranda J¹, Camargo A¹. ¹GC-09 Nutrigenómica y Síndrome Metabólico. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de

Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
²*Servicio de Análisis Clínico. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.*
³*Departamento de Química Analítica e Instituto Universitario de Nanoquímica. Universidad de Córdoba. Córdoba.*

Introducción. La incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) está influida por el sexo, con mayor frecuencia en los hombres que en las mujeres. Nuestro objetivo fue estudiar diferencias en las alteraciones de microbiota intestinal en hombres y mujeres con ECV. Los niveles plasmáticos TMAO se han asociado a mayor riesgo de ECV.

Metodología. Este estudio se ha llevado a cabo en el marco del estudio CORDIOPREV, el cual incluye 1.002 pacientes (837 hombres y 165 mujeres), reclutados sin ningún tipo de selección y por tanto representan el dimorfismo sexual vigente en la incidencia de enfermedad coronaria. Como población de referencia, se utilizó una cohorte de 375 individuos (270 hombres y 105 mujeres) sin ECV. Los niveles plasmáticos de trimetilamina (TMA) y N-óxido de trimetilamina (TMAO) fueron determinados por HPLC-MS/MS acoplado a espectrómetro de masas Q-TOF. La composición de la microbiota intestinal fue determinada mediante metagenómica 16S en la plataforma Illumina MiSeq, y procesada en el programa Qiime2.

Resultados. Se observaron niveles plasmáticos de TMA y TMAO, dos importantes metabolitos procedentes del metabolismo microbiano, son más elevados en pacientes con ECV que en individuos sin ECV. Los niveles de TMAO en hombres con ECV fueron más elevados que en mujeres con ECV, mientras que no se observaron diferencias significativas en los niveles de TMA. Por otro lado, en los individuos sin ECV no se observaron diferencias en los niveles de TMA ni de TMAO en función del sexo. Adicionalmente, no observamos diferencias en la presencia de taxones bacterianos productores de TMA entre los pacientes con ECV ni entre los individuos sin ECV en función del sexo.

Conclusiones. Nuestros resultados sugieren que la conversión de TMA a TMAO en pacientes con enfermedad coronaria podría ser dependiente de sexo en el contexto del estudio CORDIOPREV.

El micrometaboloma de pacientes SARS-CoV-2 positivos como predictor de la evolución de la enfermedad.

Rodríguez Nogales A¹, Martín-Castaño B², Martínez-Zaldívar M³, Mota E³, Cobo F⁴, Álvarez-Estevez M⁴, García F⁴, Morales-García C⁵, Merlos S⁵, García-Flores P⁵, Colmenero Ruiz M⁶, Pérez del Palacio J⁷, López-Cobo A⁷, Vicente F⁷, Hernández-Quero J⁸, Núñez M⁹, Carazo Á¹⁰, Martín J¹¹, Morón R⁹, Gálvez J¹². ¹*Departamento de Farmacología, UGR.* ²*Centro de Salud de Las Gabias, Granada.* ³*Centro de Salud Salvador Caballero, Granada.* ⁴*Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.* ⁵*Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.* ⁶*Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Clínico*

San Cecilio, Granada, ⁷*Fundación Medina, Granada.* ⁸*Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.* ⁹*Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.* ¹⁰*Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.* ¹¹*Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPBLN-CSIC), Granada.* ¹²*Departamento de Farmacología. Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada.*

Introducción. La infección por SARS-CoV-2 presenta un cuadro clínico diverso, cuya entrada a través del tracto respiratorio modula la respuesta inmunitaria, pudiendo ser clave la composición de la microbiota respiratoria. Este estudio evaluó la composición de la microbiota nasal en pacientes con diferente sintomatología que pueda determinar la respuesta clínica.

Metodología. Se reclutaron un total de 156 pacientes, que se dividieron según el grado de la enfermedad: sintomatología grave, moderada o leve/asintomática. Se les recogieron muestras de sangre y exudados nasales para los posteriores análisis.

Resultados. El análisis metabolómico plasmático permitió establecer diferentes perfiles metabolómicos según el cuadro de gravedad de los pacientes. Se observó que pacientes con sintomatología leve o grave metabolómicamente presentaban una gran diferencia mientras que la metabolómica de los moderados los situaba entre ambos. Esto indicaría una progresividad en la intensidad de las variables asociadas a la sintomatología de la enfermedad. Además, es destacable que entre las modificaciones más relevantes obtenidas se pudieron identificar alteraciones en compuestos derivados de la glucosa, aminoácidos, fosfolípidos y ácidos grasos.

El análisis de la microbiota aislada de exudado nasal de los pacientes también ha permitido establecer un perfil diferencial significativo entre los tres grupos de pacientes. El PCoA identificó a los 3 grupos de pacientes como tres “clústers” separados. Además, pudimos observar una relación negativa entre sintomatología y diversidad bacteriana, siendo menor en pacientes con sintomatología grave.

Conclusiones. Se ha observado un perfil microbiómico y metabolómico diferencial entre los distintos cuadros clínicos de estos pacientes que pone de manifiesto que, aunque es necesario profundizar en los mecanismos implicados, podrían convertirse en biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

Influencia del carragenano en microbiota intestinal de ratones, homeostasis intestinal y estado inmunológico.

Bellanco Sevilla A¹, Félix Escalera J², Díaz del Cerro E², Gómez Ruiz L¹, De la Fuente Del Rey M², Martínez Cuesta C¹, Requena Rolanía T¹. ¹*CIAL-CSIC.* ²*UCM.*

Introducción. La ingesta de alimentos procesados se ha vinculado con enfermedades crónicas no transmisibles asociadas

a la denominada microbiota industrializada. El objetivo del trabajo fue determinar los efectos de la ingesta del aditivo alimentario carragenano en la microbiota intestinal de ratones en edad infantil y evaluar el impacto en etapas juveniles.

Metodología. Ratones ICR-CD1 (8 semanas de edad), hembras y machos, se repartieron en grupos (n= 10 cada uno) control y experimental. Los experimentales recibieron (oralmente, con jeringa) durante 15 días 540 mg/kg/día de carragenano, en 200 µL de agua de bebida y los controles solo agua. Se recogieron muestras fecales individuales al inicio y tras los 15 días, y cuando los animales alcanzaron los 7 meses. Se realizaron análisis de secuenciación de amplicones de las regiones V3-V4 del gen 16S rRNA (ASV), de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y de citotoxicidad en células Caco-2. Se evaluaron también parámetros de inmunidad y estado oxidativo de los ratones.

Resultados. Los ASV indicaron diferencias de composición microbiana fecal más relacionadas con la edad y el sexo que con el consumo de carragenano. En los SCFA hubo un incremento significativo de los ácidos láctico, acético y propiónico asociado con la edad. La citotoxicidad de los homogeneizados fecales mostró pérdidas de viabilidad de células Caco-2 (promedio del 60%) en animales tratados con carragenano respecto a los controles. También, se observó un deterioro de la función inmune y un aumento del estado oxidativo en los animales tratados con carragenano.

Conclusiones. La toxicidad en células intestinales, la inflamación y el estrés oxidativo observados por el consumo de carragenano pueden estar asociados con su degradación por la microbiota intestinal, aunque no se hayan observado cambios taxonómicos significativos.

Ensayo clínico para evaluar el efecto de un preparado probiótico oral en pacientes con acné. Navarro López V¹, Sánchez Pellicer P¹, Núñez Delegido E¹, Agüera Santos JG¹, Navarro Moratalla L¹, Navarro Blasco A², Eguren Michelena C³, Corral Forteza M⁴, Alonso Usero V⁵. ¹Grupo de Investigación MiBioPath, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Murcia, Murcia. ²Dermatología, Centro Dermatológico y Estético de Alicante, Alicante. ³Dermatología, Clínica Dermatológica y Estética Eguren. Madrid. ⁴Dermatología, Hospital Universitario Sagrado Corazón. Barcelona. ⁵Dermatología. Hospital Vithas Valencia 9 de Octubre. Valencia.

Introducción. La modulación de la microbiota intestinal mediante probióticos orales como terapia adyuvante en el acné podría mejorar la eficacia de la terapia convencional. Este enfoque ha dado resultados beneficiosos en otras enfermedades inflamatorias de la piel, no obstante, el efecto en el acné ha sido escasamente evaluado. El presente ensayo clínico pretende evaluar la eficacia de un preparado probiótico en la evolución clínica de pacientes con acné.

Metodología. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, en 80 pacientes (de entre 12-30 años) con acné leve o moderado. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 en 2 grupos y recibieron la terapia convencional más un producto probiótico (*Lactobacillus rhamnosus* [95%] + *Arthrospira platensis* [5%]) (1 cápsula/día, 10⁹ ufc/cápsula), o más placebo. Se comparó la proporción de pacientes que mejoraron al menos en una categoría en la escala AGSS (*Acne Global Severity Scale*), así como el número lesiones totales, inflamatorias y no inflamatorias, con respecto a la visita basal, entre los 2 grupos de estudio.

Resultados. Al final del estudio, de forma significativa, un mayor número de pacientes mostró un cambio en la puntuación AGSS en el grupo probiótico, pasando a otra categoría con menor gravedad de acné (50% frente a 29 %). Se observó una mayor disminución en el número de lesiones totales (-28 frente a -18, p=0,06), lesiones no inflamatorias (-19 frente a -11, p=0,03) e inflamatorias (-16 frente a -14) en el grupo probiótico. Todos los efectos adversos notificados fueron leves (3 en el grupo probiótico y 4 en el grupo placebo).

Conclusiones. El preparado probiótico, en un contexto de práctica clínica habitual, es eficaz y seguro para el tratamiento del acné. Los pacientes que recibieron el probiótico tuvieron una mejor evolución clínica en comparación con los pacientes que no lo recibieron.

***Limosilactobacillus fermentum* modula la microbiota intestinal y produce metabolitos anticancerígenos que reducen la tumorigénesis colorrectal.** Molina-Tijeras JA¹, Ruiz-Malagón AJ¹, Hidalgo-García L¹, Rodríguez-Sojo MJ¹, Díez-Echave P¹, Vezza T¹, García-García J¹, López-Escáñez L¹, Rodríguez-Sánchez MJ¹, Bañuelos O², Olivares M², Rodríguez-Cabezas ME¹, Rodríguez-Nogales A¹, Gálvez J¹. ¹Departamento de Farmacología. Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada. Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. Granada), Granada. ²Biosearch Life, Granada.

Introducción. La inflamación intestinal contribuye al desarrollo del cáncer colorrectal (CCR), mediante activación de oncogenes e inhibición de apoptosis. Este estudio evalúa el efecto del probiótico inmunomodulador *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 en un modelo experimental de CCR asociado a colitis (CAC), valorando los cambios del microbioma, y en células tumorales de colon.

Metodología. Para los estudios *in vitro* se analizó el efecto antiproliferativo del medio condicionado del probiótico mediante el ensayo de MTT y la apoptosis mediante citometría de flujo (FACS). *In vivo*, el CAC se indujo en ratones C57Bl/6 mediante la administración de azoximetano seguida de tres ciclos de sulfato de dextrano en el agua de bebida (2%). Un grupo de ratones CAC fue tratado con *L. fermentum* (5x10⁸ UFC/ratón/

día). El daño tumoral se evaluó mediante el índice de actividad de la enfermedad (DAI) y colonoscopia. Además, las muestras de colon se analizaron por expresión génica, WB, histología y FACS. En los contenidos intestinales se analizó la composición microbiana (Illumina MiSeq).

Resultados. *L. fermentum* ejerció un efecto anti-proliferativo y pro-apoptótico *in vitro*. *In vivo*, el probiótico redujo la inflamación asociada al proceso tumoral, con reducción del DAI, así como de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias e infiltración celular. Además, se observó una reducción en el número y el tamaño de los tumores, acompañada de una disminución de la expresión de marcadores implicados en el proceso tumoral como *Ccnd1* y *Angpt2*. Por último, *L. fermentum* consiguió restaurar la microbiota alterada en el proceso tumoral, recuperando la biodiversidad microbiana.

Conclusiones. *L. fermentum* CECT5716 ejerce un efecto anti-proliferativo y pro-apoptótico *in vitro* e *in vivo*, que, junto con su acción inmunomoduladora y su efecto sobre la modulación de la microbiota intestinal, disminuye el desarrollo tumoral experimental.

Modulación de la microbiota intestinal con probióticos para el tratamiento de la enfermedad diverticular de colon. Alcántara Moral M¹, Blancafort Jorquera A², Lara Sanchez A³, Zarate Moreno F¹, Miñambres Cabáñez C¹, Freixas López N¹, Pando López JA¹, Roura Onaindia J¹. ¹Hospital Universitario General de Catalunya. ²i+D Emlife. ³Centre Medic Sabadell.

Introducción. La manipulación de la microbiota intestinal (MI) puede mejorar los síntomas en pacientes con enfermedad diverticular de colon y disminuir el riesgo de diverticulitis aguda (DA).

Los probióticos mejoran la MI con lo que puede disminuir la clínica del síndrome del colon irritable (SCI) asociado a dicha enfermedad y prevenir complicaciones de una DA.

Metodología. Estudio observacional antes/después de la administración de un probiótico multicepa en pacientes ingresados por DA. Iniciado tratamiento al alta con 15 ml de probiótico en dos tomas y visita a Consultas externas al mes, 3 y 6 meses. Se recogen variables demográficas, antecedentes, calprotectina en heces inicial, 3 y 6 meses, variables digestivas y test de calidad de vida (IBS-QoL) y (QS-IBS) según los síntomas que tenía 1 mes antes de la DA y a los 3 y 6 meses.

Resultados. Entre septiembre del 2021 a julio del 2022 se reclutan 25 pacientes ingresados por DA no complicada. Edad media 60 (34-72), (15 mujeres y 10 hombres). La media de calprotectina inicial 60 (42-111) µg/g, a los 3 meses 45 (21-78) µg/g y a los 6 meses 20 (9-45) µg/g. Todas las variables clínicas digestivas mejoraron con el tratamiento.

El test IBS-QoL mejoró en su media. De las 9 dimensiones las que más mejoraron fueron salud mental, emocional y hábi-

tos alimentarios. En el caso de la severidad, el test (QS-IBS) al inicio la severidad de los síntomas eran moderados (18 casos) y a los 6 meses la mayoría tenían un índice norma (22 pacientes) y solo 3 síntomas leves.

Conclusiones. La administración de un probiótico específico en pacientes que han padecido una DA puede mejorar su calidad de vida posterior al mejorar la microbiota y disminuir la inflamación que lleva asociada la enfermedad diverticular de colon. Esto mejora los síntomas propios del SCI asociado, mejorando su calidad de vida y a la vez previniendo la aparición de nuevos brotes de DA.

MICROBIOLOGÍA - VETERINARIA

La microbiota del urogallo cantábrico como herramienta para la mejora de la supervivencia de la especie. Gueimonde M¹, Arbolea S¹, Nogacka A¹, Balsera R², Suárez M³. ¹Departamento de Microbiología y Bioquímica de productos lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC). ²Dirección General del Medio Natural y Planificación Rural. Consejería de Medio Rural y Cohesión Territorial del Principado de Asturias. ³Grupo TRAGSA.

Introducción. El urogallo cantábrico (*Tetrao urogallus cantabricus*) está en riesgo extremo de extinción. En cautividad supervivencia de los individuos resulta baja, señalando la necesidad de una mejor comprensión de la biología de la especie para aumentar el éxito reproductor.

Metodología. En la actualidad la microbiota intestinal (MI) se reconoce como un factor de importancia para el mantenimiento de la salud y fitness del hospedador y se han evidenciado diferencias en la MI entre animales criados en cautividad o silvestres en distintas especies. En este estudio hipotetizamos que la cría en cautividad puede haber alterado la MI de esta especie, reduciendo la resistencia a la enfermedad y comprometiendo su supervivencia. Con este fin se determinó la microbiota de vaciados de ciego (perfiles de gen del ARNr16S y qPCR) de 5 animales silvestres y 7 del Centro de Cría del Principado de Asturias y se determinaron las concentraciones de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) mediante cromatografía de gases.

Resultados. Se identificaron unas 3.000 OTU, siendo su número comparable entre ambos grupos, si bien los animales cautivos mostraron niveles ligeramente más elevados. Los filos Bacillota, Bacteroidota y Pseudomonadota mostraron ser los dominantes. El análisis de PcoA mostró un agrupamiento diferencial de ambos grupos y se observaron mayores proporciones de Actinomycetota en animales silvestres, debidas principalmente al género *Olsenella* y en menor medida a diferencias en los niveles de *Bifidobacterium*. Se observaron menores niveles de AGCC en las muestras de los animales cautivos.

Conclusiones. Este estudio ha puesto de manifiesto diferencias en la composición y actividad de la microbiota en ejemplares silvestres o criados en cautividad y señalado microorganismos de potencial interés para el desarrollo de estrategias dirigidas a mejorar la supervivencia, tanto de los pollos en el Centro de Cría como tras su posterior liberación al medio natural, mediante la restauración del ecosistema intestinal.

The nursing home elder gut microbiome and associations with COVID-19, cognitive function and related disorders. Molinero N, Jiménez-Arroyo C, Taladrid D, Moreno-Arribas MV. *Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL), CSIC-UAM. Campus de Cantoblanco, Madrid.*

Introduction. Gut microbiome of COVID-19 patients has been reported to be different to healthy individuals. However, studies have been limited by the paucity of elders as a research group on top of challenges that involve elders with dementia or living in nursing homes (NH). In the frame of the interdisciplinary Branyas project/PTI Salud Global CSIC, we are exploring microbiome-phenotype associations for socioeconomics, genetic, immune system, early-life exposome, diet and medication factors, including physical and mental health, of this vulnerable population. Here, we investigate whether gut microbiome is linked to the risk and consequences of COVID-19 infection in NH; as well as, together with other factors, its relationship with cognitive and mental health.

Methodology. A prospective study of 216 residents, over 65 years, from 30 NH was conducted during 2021-2022. Fecal microbiome was analyzed using *shotgun* metagenomic sequencing. Fecal SCFA were determined by GC-MS as an indicator of microbiome functionality. Results were correlated with COVID-19 symptoms and cognitive and mental diseases.

Results. Gut taxonomic and functional profiles showed differences depending on COVID-19 infection and symptoms severity, depending also on the presence of other comorbidities. Differences were observed between Alzheimer's residents and cognitively healthy elders, highlighting higher levels of commensal *Streptococcus* species and probiotic-like bacteria in healthy volunteers, and higher levels of pathogens in cognitively impaired elders, being these effects more pronounced in those with other mental disorders. Furthermore, COVID-19 infection was more prevalent and implied different effects in participants with cognitive and/or mental disorders.

Conclusions. COVID-19 infection had a clear impact on gut microbiome of NH elders. Besides, cognitive impairment and mental health appear to make them more susceptible to a higher risk and worse prognosis of COVID-19. Further in-depth integrative analyses with other well-defined phenotypes and variables in this population are underway to unravel significant host-microbiota associations and identify potential targets for microbiota-directed interventions.

Impact of selenium supplementation and antibiotic exposure on gut microbiota, metabolome and selenoprotein profiles. Callejón-Leblic B¹, Selma-Royo M², Abril N³, Collado MC², García-Barrera T⁴. ¹*Research Center of Natural Resources, Health and the Environment (RENSMA), Department of Chemistry, Faculty of Experimental Sciences, University of Huelva, Huelva.* ²*Institute of Agrochemistry and Food Technology-National Research Council (IATA-CSIC) Paterna, Valencia.* ³*Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Córdoba. Campus de Rabanales. Córdoba.* ⁴*Research Center of Natural Resources. Health and the Environment (RENSMA). Department of Chemistry. Faculty of Experimental Sciences, University of Huelva, Huelva.*

Introduction. Diet is one of the most relevant tools to modulate gut microbiota. Selenium (Se) is a micronutrient involved in important health functions. However, limited information on Selenium and gut microbiota interplay is available, and the potential link with gut metabolome and blood selenoproteins is unknown.

Methodology. For this study, BALB/c Mice were randomly divided in four groups: C (control mice), C-Se (control mice fed Se-supplemented diet), Abx (antibiotic-treated mice) and Abx-Se (antibiotic-treated mice fed Se-supplemented diet). Gut microbiota profiling was performed by 16S rRNA gene amplicon sequencing and gut metabolomic profiles were determined by untargeted metabolomics, using an analytical multiplatform based on GC-MS and UHPLC-QTOF-MS. The absolute quantification of mice plasma selenoproteins was also performed for the first time using heteroatom-tagged proteomics.

Results. Se also modulated microbiota diversity and richness and increased the relative abundance of some health-relevant taxa (*e.g.*, families *Christensenellaceae*, *Ruminococcaceae*, and *Lactobacillus* genus). Significant differences in the gut metabolite profile were observed, including fatty acyls, glycerolipids, glycerophospholipids, and steroids, were found in Abx-Se compared to Abx, and only 30% were different between Abx-Se and C, suggesting an important effect of Se-supplementation on Abx mice metabolism. At genus level, higher abundance of *Lactobacillus spp.*, a potentially beneficial genus enriched after Se-supplementation, was associated with higher levels of prenol lipids, phosphatidylglycerols (C-Se), steroids and diterpenoids (Abx-Se), and also with lower levels of fatty acids (Abx-Se). Specific associations between *Lacnospiraceae* and *Ruminococcaceae* members and steroids, were identified in Abx and Abx-Se mice, suggesting that gut microbiota alterations are related to phenotype perturbations at gut metabolome level. Se-supplementation modulated the concentration of the antioxidant glutathione peroxidase and the Se-transporter selenoalbumin as well as the metal homeostasis, being influenced by microbiota disruption, which suggests an intertwined mechanism.

Conclusions. This study demonstrated the potential beneficial effects of Se on gut microbiota, especially after antibi-

otic-treatment and the first associations between specific bacteria and plasma selenoproteins. Our results showed a crucial interaction between Se intake-microbiota-metabolites, although further studies to clarify the specific mechanisms are needed.

Christensenella minuta DSM 22607 protege y restaura la barrera intestinal regulando la inflamación en un modelo de colitis. Kropp C, Tambosco K, Langella P, Claus S, Martin R. *Micalis Institute, AgroParisTech, INRAE, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France. YSOPIA Bioscience, Bordeaux.*

Introducción. Pruebas crecientes muestran que las terapias basadas en la microbiota pueden corregir la disbiosis y reducir la inflamación asociada con las enfermedades inflamatorias del intestino (EII). En particular, pacientes con enfermedad de Crohn presentan una disminución de la familia *Christensenellaceae*, grupo considerado como clave en la microbiota intestinal humana.

Metodología. El objetivo de este estudio ha sido evaluar el potencial de la cepa tipo *Christensenella minuta* DSM22607 en el manejo de EII. Para ello DSM22607 fue testada en un modelo de colitis inducida por ácido dinotrobenzénico-sulfónico (DNBS). Se registraron los pesos, scores macroscópicos y microscópicos, y medidas de parámetros inflamatorios (citoquinas en colon, suero y actividad mieloperoxidasa), de estructura de la barrera intestinal (células caliciformes y espesor de la capa de mucus) y de permeabilidad *in vivo* y *ex vivo* en colon, íleon y ciego. Finalmente, se estudió la composición de la microbiota, las concentraciones de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y se realizó un análisis del transcriptoma en colon.

Resultados. DSM22607 previno el daño intestinal y redujo la inflamación del colon. Se observaron efectos inmunomoduladores locales (colon) y sistémicos (suero) con la modulación de citoquinas proinflamatorias. Asimismo, se detectaron una mejoría de la permeabilidad *ex vivo* y de la estructura de la barrera intestinal *in vivo* con un aumento del número de células caliciformes y del espesor de la capa de mucus. DSM22607 mostró una correlación positiva con otros miembros clave de la microbiota y con los niveles de AGCC. Finalmente, el análisis del transcriptoma reveló diversas rutas de señalización por las cuales potencialmente DSM22607 realiza su efecto beneficioso.

Conclusiones. Estos resultados indican que *C. minuta* DSM22607 tiene importantes propiedades inmunomoduladoras y protectoras de la barrera intestinal lo que confirman su potencial para el desarrollo de bioterapias para el manejo de EII.

Asociación de disbiosis de la microbiota mamaria e intestinal y el riesgo de cáncer de mama. Sáez Lara MJ¹, Fernández MF², Fontana L³. ¹Departamento de Bio-

química y Biología Molecular I, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Granada. ²Departamento de Radiología, Facultad de Medicina y Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Granada. ³Consortio Español de Investigación en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid.

Introducción. La microbiota intestinal es regulada por factores, como su composición, las características del hospedador, la dieta y los contaminantes ambientales. Se sabe, que la adherencia a patrones dietéticos saludables es una estrategia útil para el mantenimiento de una de una microbiota equilibrada.

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres. Un factor modificable relacionado con el cáncer es la microbiota intestinal. Comparar la composición y funcionalidad de la microbiota mamaria e intestinal de mujeres sanas y con cáncer de mama y su exposición a disruptores endocrinos y analizar su asociación con el riesgo de esta enfermedad tumoral.

Metodología. Ensayo clínico de casos y controles. Hemos reclutado mujeres afectadas de estadios tempranos de cáncer de mama (casos) y mujeres sanas (controles). Las mujeres proporcionaron muestras de orina, heces y tejido mamario. Se están realizando análisis metagenómicos y metabolómicos para determinar la composición de la microbiota y su funcionalidad, tanto en el tejido mamario como en las heces y los contaminantes ambientales ambientales en orina.

Resultados. Hasta el momento, nuestros resultados indican que la composición microbiana de las mujeres con cáncer de mama es diferente a la de las sanas y se relaciona con un factor de riesgo modificable como es el índice de masa corporal.

No se encontraron diferencias en los índices de diversidad evaluados ni en la abundancia relativa de las especies *Roseburia intestinalis* ni *Akkermansia municipihila*. Paradójicamente, las participantes con cáncer de mama indicaron tener una mayor adherencia al patrón de dieta mediterránea aunque presentaron un mayor IMC y ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*.

Conclusiones. Los resultados sugieren que la composición microbiana de las mujeres con cáncer de mama es diferente de la de las sanas y se relaciona con un factor de riesgo modificable como es el índice de masa corporal.

Maternal and food microbial sources shaping the infant microbiome of a rural Ethiopian population. Manara S¹, Selma-Royo M², Huang KD¹, Asnicar F¹, Armanini F¹, Blanco-Míguez A¹, Cumbo F¹, Golzato D¹, Manghi P¹, Pinto F¹, Valles-Colomer M¹, Amoroso L³, Corrias MV⁴, Ponzoni M⁴, Raffaetà R⁵, Cabrera-Rubio R², Olcina M⁶, Pasolli E⁷, Segata N¹, Collado MC². ¹Department of Cellular Computational and Integrative Biology-CIBIO. Trento, Italy. ²Institute of Agrochemistry and Food Technology-National Research Council (IATA-CSIC). Paterna, Valencia. ³Oncology Unit. IRCCS Istituto Giannina Gaslini. Genoa, Italy. ⁴Laboratory of Experimental Therapies in Oncology. IRCCS Istituto Giannina Gaslini.

Genoa, Italy. ⁵Ca' Foscari University Venice. Dept. of Philosophy and Cultural Heritage and NICHE. Venice, Italy. ⁶Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Pharmacy, Universitat de València. Burjassot, Valencia. ⁷Department of Agricultural Sciences, University of Naples Federico II. Portici, Italy.

Introduction. The human microbiome starts at birth, when pioneer microbes are acquired mainly from the mother, and continues during the first days. Mode of delivery, antibiotic prophylaxis, and breastfeeding have been studied as drivers of mother-to-infant microbiome transmission, but lifestyles and maternal diet have not been investigated so far.

Methodology. We explored the mother-to-infant transmission of characterized and uncharacterized microbiome members via strain-resolved metagenomics in a cohort of Ethiopian mothers and infants (n= 25 pairs from two villages in Ethiopia: Igu-kura and Gimbichu) and compared them with four other cohorts with different lifestyles (Western and non-western populations). Additional metagenomic sequencing of locally produced fermented foods (Ethiopian injera, a flat bread made of fermented teff seeds flour) were tested for their potential source of microbiome diversity for the Ethiopian families.

Results. Ethiopian and other non-Westernized infants shared a smaller fraction of the microbiome with their mothers than most Westernized populations despite showing a higher microbiome diversity, and uncharacterized species represented a substantial fraction of what is transmitted in the Ethiopian cohort. We moreover identified uncharacterized species belonging to the *Selenomonadaceae* and *Prevotellaceae* families that were specifically present and transmitted only in the Ethiopian cohort. *L. ruminis* was associated with Ethiopian infant microbiomes even when compared with the other available non-Westernized cohorts. The comparison between Ethiopian and the other two non-Westernized populations highlighted three *Bifidobacterium* species, namely *B. breve*, *B. adolescentis*, and *B. bifidum*, that were more associated with Ethiopian infant microbiomes. We found that locally produced fermented food, injera, was characterized by higher abundance of *Lactocaseibacillus paracasei* subsp. *paracasei* SGB7142 and *Lactiplantibacillus xiangfangensis* SGB7204. Fermented food can be a source of microbiome members that are prevalent in the population and represent part of the higher microbiome diversity observed in the Ethiopian infants.

Conclusions. Our findings highlight that lifestyle can not only impact the composition of the gut microbiome through differences in diet, drug consumption, and environmental factors but also through its effect on mother-to-infant transmission patterns. These preliminary findings strongly support the need for a more comprehensive understanding of maternal transmission in light of geography and lifestyle, which can be achieved by diversifying sampling cohorts according to geography and lifestyle and intensifying research efforts on maternal-infant gut microbiome transmission.

Estudio de la funcionalidad del microbioma intestinal en deportistas profesionales. Montero Ordóñez I, Barrientos Soto D, Hidalgo Cantabrana C, Martínez Álvarez N. *Microbiome Therapeutics*.

Introducción. La microbiota intestinal es fundamental para la salud humana. Su relación con la actividad física, conocida como eje músculo-microbiota, necesita de mayor estudio para entender sus complejas interacciones. El objetivo del presente trabajo es el estudio transversal y longitudinalmente de la microbiota de deportistas profesionales frente a individuos sedentarios.

Metodología. Se reclutaron tres equipos ciclistas profesionales de La Vuelta a España 2021 y ocho corredores por equipo. Se recogieron datos físicos y parámetros de rendimiento, además de muestras fecales en cuatro puntos de la competición (inicio y final de la prueba y dos etapas intermedias) por corredor. Como grupo control se emplearon individuos sanos del mismo sexo y rango de edad. El análisis de microbiota se realizó mediante secuenciación shotgun metagenomics y posterior análisis bioinformático y estadístico.

Resultados. No se encontraron diferencias en alfa diversidad, pero sí en beta diversidad entre ciclistas y grupo control, así como para las variables equipo ciclista y dieta. Se identificaron diferencias de abundancia en algunos taxones bacterianos entre ambos grupos de estudio. También se detectaron desigualdades en cuanto a la funcionalidad de la microbiota, especialmente por su capacidad de biosíntesis de aminoácidos, metabolismo de carbohidratos y metabolismo energético. Estos resultados permitieron establecer una relación entre ciertos taxones bacterianos y su capacidad de influir en el rendimiento deportivo, mientras otros, también característicos de deportistas de élite, han sido relacionados con estrés inflamatorio. ados con estrés inflamatorio.

Conclusiones. Este trabajo muestra las diferencias existentes, tanto a nivel taxonómico como funcional, asociadas a la microbiota intestinal presente en deportistas profesionales, las cuales podrían influir en su rendimiento físico al proporcionar funciones metabólicas que ayudarían en la producción de energía y el desarrollo muscular. No obstante, el estrés al que están sometidos estos deportistas también puede inducir la proliferación de algunas bacterias deletéreas.

El sistema del complemento en la actividad macrofágica frente a la bacteria probiótica *Lactiplantibacillus plantarum*. Pellón Rodríguez A, Gutierrez García N, Atondo Gondra E, Palacios Pardillo A, Barriales D, Araujo Aris S, Tanner Pasco S, Seoane Álvarez I, Castelo Careaga J, Abecia Aliende L, Rodríguez López H, Anguita Castillo J. *CIC bioGUNE*.

Introducción. Dentro de la inmunidad innata, el sistema del complemento participa en la fagocitosis contribuyendo a la

opsonización de los microorganismos. A pesar de su papel en la respuesta inmune primaria y su presencia intestinal, la contribución del complemento a la interacción probiótico-macrófago ha sido escasamente estudiada.

Metodología. Se ha estudiado la supervivencia intracelular de *L. plantarum* junto con la producción de citoquinas pro y anti-inflamatorias por parte de los macrófagos aislados de médula ósea de ratón en presencia (y ausencia) de suero de ratón. Debido al rol que cumple el componente C3 del complemento en la fagocitosis, se repitió este experimento incubando los macrófagos con un anticuerpo anti-receptor de C3 (CR3) con la finalidad de determinar el papel del complemento en los fenotipos observados en el primer experimento.

Resultados. Usando como modelo de probiótico a *Lactiplantibacillus plantarum*, el objetivo de este trabajo ha sido estudiar la influencia del complemento en la actividad fagocítica y señalizadora (inflamatoria) de los macrófagos frente a esta bacteria. El sistema del complemento del suero provoca un aumento del recuento de *L. plantarum* vivos en el interior del macrófago, así como en la producción de la citoquina anti-inflamatoria IL-10. El efecto en la fagocitosis parecería mediado por el componente C3, pues al bloquear su receptor CR3, en presencia de suero de ratón, disminuye el recuento de la bacteria en el macrófago.

Conclusiones. El suero de ratón aumenta el número de bacterias intracelulares que sobreviven en el macrófago, posiblemente incrementando la efectividad de la fagocitosis o aumentando la supervivencia intracelular, al mismo tiempo que aumenta la producción de IL-10 del macrófago, fomentando una fagocitosis anti-inflamatoria. El complemento, ejercería una doble función de defensa y de mantenimiento de la homeostasis mediada en parte por C3, evitando crear respuestas inflamatorias exageradas contra agentes inocuos y aumentando el carácter anti-inflamatorio del probiótico.

Buscando la fracción activa de las heces contra *Clostridioides difficile*. Ballester García L¹, Barbero Herranz R¹, Bastón Paz N¹, Rodríguez Jiménez C¹, Viadel Crespo B², Díez Sánchez E², Porta Banderas S², del Río Medina P³, Morales González C³, del Campo Moreno R¹, Avendaño Ortiz J¹. ¹Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. ²AINIA, Valencia. ³Mikrobiomik, Bizkaia.

Introducción. La transferencia de microbiota fecal (TMF) está indicada en infecciones recurrentes por *Clostridioides difficile* (CD). Su éxito se atribuye a la restauración de un microbioma alterado, pero se desconoce la fracción activa. En este trabajo se reprodujo *in vitro* las interacciones entre CD y heces para conocer su principio activo.

Metodología. Se utilizaron heces de un donante sano y los aislados CD-ATCC, CD-R027 y CD-R078. La inhibición directa de bacterias fecales a CD se comprobó por difusión

en agar, secuenciando el genoma de los aislados con actividad. Las heces completas y sus microorganismos y metabolitos (separados por centrifugación y filtración), se cultivaron con CD-R078 y se determinó la producción de toxina A/B por ELISA. Mediante citometría de flujo se determinó la respuesta inflamatoria y apoptosis de monocitos y líneas celulares de colon (HT29, CACO2, CCD841) tratados con sobrenadante rico en toxina A/B con y sin adición exógena de metabolitos fecales. La adhesión de las líneas celulares se evaluó por resistencia eléctrica (TEER). Por último, se simuló el proceso en un digestor de fermentación colónica de cinco compartimentos, obteniéndose muestras para secuenciación del 16S rDNA.

Resultados. Se aisló una cepa de *Enterococcus faecium* altamente inhibidora de CD con genes de enterocina L50a/b, enterolisina A y sactipeptidos. La microbiota del donante, pero no la muestra fecal completa, estimuló la producción de toxinas sin afectar a la viabilidad de CD-R078. La adición de metabolitos disminuyó la toxina B, la respuesta inflamatoria de monocitos y la adhesión celular. Tras TMF, se detectó un incremento del alfa-diversidad en los compartimentos digestores sin erradicación de CD.

Conclusiones. Aunque la diversidad microbiana tras la TMF aumenta, CD permanece viable pero no produce toxinas. La TMF tiene varios mecanismos de acción sinérgicos responsables de su éxito terapéutico.

Variabilidad de la microbiota en el desarrollo y diagnóstico de la enfermedad celíaca pediátrica. Moleres Villares A¹, Sánchez Martín L¹, Díez Bayona V², Etayo Etayo V³, Peñafiel Freire D⁴, Ruiz Castellano N⁵, Mansiego Talavera ML¹, Campion Zabalza J¹, Galbete Ciáurritz C¹, Sánchez-Valverde F⁶. ¹Making Genetics SL. Pamplona. ²Servicio de Pediatría. Hospital Reina Sofía. Tudela. ³Centro de Salud de San Juan. Pamplona. ⁴Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona. ⁵Grupo GENDINA. Navarra Biomed. Pamplona. ⁶Investigador Emérito Grupo GENDINA. Navarra Biomed. Profesor Honorífico de la Facultad de Medicina. Universidad Pública de Navarra. Pamplona.

Introducción. Son cada vez más las investigaciones que relacionan la microbiota intestinal con enfermedad celíaca (EC). El objetivo del proyecto es discriminar patrones diferenciales de poblaciones de microbiota con variables clínicas y analíticas de riesgo de EC que sirvan para el diagnóstico y tratamiento de los futuros pacientes de esta enfermedad.

Metodología. Se analizaron muestras de saliva y/o heces de casos (n=19) y controles (n=23; hermanos sanos de los pacientes con similar Genotipo de riesgo de EC (sin EC), mediante secuenciación metagenómica 16S.

Resultados. Se observaron perfiles significativamente diferentes a nivel de familia en muestras de heces de casos y controles. Destaca la sobreexpresión en los pacientes con EC de

Bacteroidaceae, cuya sobreexpresión a nivel de *Phylum* se mantiene significativa. Los resultados más significativos en saliva a nivel de familia fueron *Microbacteriaceae* y *Bifidobacteriae*, sin encontrar diferencias significativas por FDR corregido a nivel de *Phylum*. Con estos datos, se seleccionaron cuatro algoritmos que permiten obtener un valor predictivo a partir de estos datos de microbiota, para obtener un diagnóstico precoz de la enfermedad con una mayor precisión, al permitir identificar las alteraciones del microbioma intestinal (y oral) como indicadores

tempranos de la presencia de factores ambientales predisponentes en los pacientes asintomáticos.

Conclusiones. Estos algoritmos predictivos de enfermedad celíaca desarrollados con los distintos biomarcadores de microbioma son una potente herramienta que, de forma complementaria a los métodos diagnósticos actuales, permitirán afianzar el diagnóstico precoz, y fundamentalmente permitirán una intervención precoz en los pacientes pediátricos, previniendo el desarrollo de los síntomas asociados a la enfermedad.

Posters

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(1):177-202

USOS CLÍNICOS. SESIÓN 1

P1. Fotobiomodulación y el eje cerebro-intestino: ¿una herramienta no invasiva para modular la microbiota intestinal? Arbolea S¹, Higarza S², Arias JL², Gueimonde M¹, Arias N³. ¹Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), Villaviciosa, Asturias. ²Laboratorio de Neurociencias. Departamento de Psicología. Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias. ³BRABE Group. Department of Psychology. University of Nebrija, Madrid.

Introducción. Numerosos estudios han demostrado la comunicación existente entre el intestino y el cerebro, y como la modulación de la microbiota intestinal (MI) puede afectar al sistema nervioso. Sin embargo, la modulación de la MI a través de cambios en la función cerebral no ha sido explorada. La terapia de luz de baja intensidad (TLBI) ha sido usada para incrementar de modo selectivo la actividad de ciertas áreas cerebrales y cabe hipotetizar que esta terapia pueda tener impacto en la MI, lo que podría representar un método no invasivo para su modulación. Por ello, el objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la aplicación transcraneal de TLBI en la corteza prefrontal sobre la composición y función de la MI.

Metodología. Se trabajó con tres grupos de ratas Sprague-Dawley macho (n= 10/grupo): un grupo recibió TLBI a 1.064 nm, otro grupo a 680nm y otro grupo control no fue expuesto a ninguna luz. La actividad metabólica cerebral se analizó mediante la medida de la enzima citocromo-c-oxidasa, y la MI mediante secuenciación parcial del gen ARN ribosómico 16S y los ácidos grasos de cadena corta por cromatografía de gases.

Resultados. La TLBI indujo cambios en la actividad de varias áreas de la corteza cerebral, en función de la longitud de onda aplicada. Interesantemente, se observó también cambios en la

diversidad y composición de la MI en los grupos que recibieron transcranealmente la luz, siendo estos más significativos en la longitud de onda de 1.064 nm.

Conclusiones. La aplicación de niveles bajos de luz a diferente longitud de onda provocan cambios diferenciales tanto en la función neuronal como en la composición de la MI. Esto puede ser de interés como base para el desarrollo de herramientas no invasivas para la modulación de la MI y de aplicación en patologías relacionadas con el eje cerebro-intestino.

P2. Lactiplantibacillus pentosus LPG1, un fermento vegetal que modula favorablemente la microbiota intestinal. Benítez Cabello A¹, López García E¹, Garrido Fernández A¹, Yubero Serrano E², Carreras R², Martínez Pérez P², Miguel Luque P², Arroyo López FN¹. ¹Instituto de la Grasa-CSIC. ²IMIBIC.

Introducción. La búsqueda de microorganismos probióticos de origen vegetal es nueva vía de estudio en auge. Así, los vegetales fermentados, y concretamente la aceituna de mesa, es objeto de estudio en los últimos años por su capacidad para transportar cepas de *L. pentosus* y *L. plantarum* con alto potencial probiótico.

Metodología. En este trabajo, se realizó un estudio clínico Fase 1 de tipo doble ciego con pacientes sanos, con la finalidad de evaluar la toxicidad de *L. pentosus* LPG1. El estudio se desarrolló con un grupo muestral de 40 personas, durante un periodo de 30 días. Un total de 20 personas consumieron una cápsula diaria conteniendo 10 millones de UFC de *L. pentosus* LPG1 por cápsula (grupo A), mientras que un segundo grupo consumió un placebo (grupo B). Con el objeto de evaluar cambios en la microbiota intestinal, se realizó un análisis metataxonómico 16S de las heces a tiempo inicial y a los 30 días. Además, también se realizó análisis bioquímico de sangre y orina, análisis de datos antropométricos, y se analizaron posibles

cambios en la expresión de genes relacionados con la actividad antioxidante e inflamatoria.

Resultados. Los resultados del análisis metataxonómico mostraron que la administración de la cepa incrementó el número de secuencias de ADN de *Lactiplantibacillus*. Además, también incrementó el número de personas en el grupo de ingesta LPG1 conteniendo secuencias de este género, respecto al inicio del estudio. Por otro lado, se observó una modulación favorable de la microbiota intestinal en el grupo que consumió la cepa, preservando la biodiversidad inicial y el desarrollo de géneros deseables. No se observaron cambios significativos entre los grupos placebo y LPG1 en relación a parámetros bioquímicos en sangre y orina, datos antropométricos o expresión de genes.

Conclusiones. Estos resultados demuestran no solo la inocuidad de *L. pentosus* LPG1, si no que ponen en valor la capacidad de esta cepa para modular la microbiota intestinal hacia un fenotipo más favorable, y el potencial de la aceituna de mesa como transportador de microorganismos beneficiosos hasta el consumidor final.

P3. La microbiota intestinal puede alterar la capacidad inmunomoduladora de las células mesenquimales estromales del intestino. Rodríguez Cabezas ME¹, Hidalgo García L¹, Ruiz Malagón AJ¹, Huertas F², Molina Tijeras A¹, Rodríguez Sojo MJ¹, Díez Echave P¹, Becerra P³, Mirón B⁴, Morón R⁵, Rodríguez Nogales A¹, Gálvez Peralta J¹, Anderson P⁶. ¹Departamento de Farmacología. CIBM. Universidad de Granada. ²Servicio de Cirugía. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada. ⁴Servicio de Cirugía. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. ⁵Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. ⁶Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción. El microbioma intestinal es un regulador clave de la respuesta inmunitaria; pero la función del estroma como modulador fundamental de la integridad y homeostasis intestinal no es bien conocida. Igualmente, el microbioma puede condicionar las propiedades de las células mesenquimales estromales intestinales, pudiendo contribuir al desarrollo de enfermedades intestinales.

Metodología. Se aislaron células mesenquimales estromales intestinales (iMSCs) de resecciones de tejido humano que fueron expandidas y caracterizadas, y a continuación se evaluó su capacidad inmunomoduladora mediante cocultivo con linfocitos T de sangre humana (n=7) (ensayo de proliferación). También se aisló la microbiota asociada a mucosa de las muestras de tejido, que fue secuenciada mediante Illumina MiSeq. Además, también se evaluó la capacidad de diferentes ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (secretoma) de modular el estado de activación de las

iMSCs (qPCRs). Por último, se hizo un análisis de correlación entre los resultados obtenidos.

Resultados. En el análisis de coordenadas principales (PCoA) se distinguieron tres poblaciones claramente distintas, correlacionándose estas con las muestras de iMSCs con capacidad de inhibición alta, baja o intermedia. Por otro lado, un análisis de matriz de correlación entre los géneros bacterianos más comunes secuenciados y la capacidad inmunomoduladora de las iMSCs (basada en capacidad para inhibir o no la proliferación de linfocitos T) mostró una composición microbiana a nivel de género diferente en las muestras de mucosa a partir de las cuales se aislaron las iMSCs que mostraron menor capacidad inmunomoduladora. Además, se observó que el cultivo de iMSCs con diferentes AGCCs moduló la activación de las iMSCs (TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-1beta).

Conclusiones. Este estudio preliminar muestra que la composición microbiana intestinal y su secretoma podrían determinar las propiedades inmunomoduladoras de las iMSCs y, en consecuencia, influir en su capacidad para mantener la homeostasis intestinal.

P4. La combinación del postbiótico HT-ES1 y LGG mejora la permeabilidad e inflamación intestinal en ratas. Martorell Guerola P¹, Martínez-Ríos V¹, Álvarez Pérez B¹, Tortajada Serra M¹, Domenech-Coca C², Mariné-Casadó R², Gil-Cardoso K², Del Bas JM². ¹ADM Biopolis. ²Eurecat.

Introducción. La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), se caracteriza por el deterioro de la barrera intestinal, aumento de la permeabilidad y, una mayor translocación de las endotoxinas de la microbiota endógena al torrente sanguíneo, además de un destacado estado proinflamatorio y oxidativo. Efecto HT-ES1 y LGG en modelo de inflamación intestinal leve.

Metodología. Dosis bajas de lipopolisacárido (LPS) administrado vía intraperitoneal en animales de laboratorio puede causar un aumento de la permeabilidad intestinal y un estado proinflamatorio, generando una disfunción intestinal leve. Los niveles plasmáticos de ovoalbúmina (OVA) se determinaron mediante un kit ELISA. La actividad mieloperoxidasa (MPO) y las especies reactivas de oxígeno (ROS) se cuantificaron utilizando el sobrenadante de una muestra intestinal homogeneizada. La MPO se determinó por un método cinético basado en la formación de o-dianisidina diclorhidrato y ROS por el método DCFH-DA. La expresión de genes que codifican proteínas de respuesta inflamatoria se determinó en íleon y colon después de la extracción de ARN y qRT-PCR.

Resultados. La administración oral de LGG+HT-ES1 mejoró la permeabilidad de la barrera intestinal, como demuestran los menores niveles plasmáticos de OVA, principal marcador de permeabilidad. Los animales tratados con LGG+HT-ES1 presentaron niveles más bajos de MPO, marcador de infiltración de

neutrófilos, y del marcador de estrés oxidativo ROS en muestras de íleon y colon, lo que estaría asociado con una mejora de la inflamación intestinal. La expresión génica en íleon y colon mostraron un incremento de los niveles del gen *Claudin*, marcador de integridad intestinal, y una disminución de los niveles del marcador inflamatorio tumor necrosis factor alpha (*Tnfa*), en aquellos animales que recibieron la combinación LGG+HT-ES1.

Conclusiones. En general, el tratamiento con LGG+HT-ES1 mostró una mejoría más significativa en un contexto de permeabilidad intestinal alterada e inflamación intestinal leve.

P5. Efecto de un nuevo probiótico sobre la evolución de pacientes COVID-19 y su perfil inmunológico. Iglesias López S¹, López Escobar A², Ortiz Heras V¹, Sánchez Pérez M¹, Cuevas Gómez I³, Cárdenas Cárdenas N³, Espinosa Martos I³, Manzano Jiménez S³, Esteban Iglesias S³. ¹Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. ²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Vithas Madrid La Milagrosa. Madrid. ³Probisearch S.L.U.

Introducción. El coronavirus SARS-CoV-2 es un virus altamente transmisible causante de la enfermedad pandémica COVID-19. El objetivo de este estudio fue investigar la eficacia de un probiótico (*Ligilactobacillus salivarius* PS7), sobre el desarrollo de la infección por SARS-CoV-2 y la evolución de los principales marcadores inmunológicos de esta infección.

Metodología. Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en adultos diagnosticados de COVID-19, que fueron tratados durante 28 días con el probiótico o placebo. Se recogieron muestras sanguíneas y nasofaríngeas al inicio del tratamiento, y tras 7 y 28 días del mismo. Evaluamos los niveles de anticuerpos (IgG e IgM) específicos contra el SARS-CoV-2 y los principales marcadores inmunológicos, mediante ELISA y tecnología multiplex. Adicionalmente, se evaluó la presencia de SARS-CoV-2 a nivel nasofaríngeo por qPCR.

Resultados. Treinta y ocho participantes completaron el estudio, de los cuales, 20 recibieron probiótico y 18 placebo. No se observaron diferencias en los niveles de anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2 entre ambos grupos. Sin embargo, sí se observaron cambios en la tasa de positividad de SARS-CoV-2 por qPCR tras 28 días de tratamiento: todos los pacientes tratados con el probiótico resultaron negativos, mientras que 3 de los pacientes tratados con placebo continuaron siendo positivos ($p < 0.05$). Los pacientes tratados con probiótico presentaron una mayor concentración de citoquinas responsables de la activación del sistema inmune, tras una semana de tratamiento.

Conclusiones. Según nuestros resultados, la suplementación con *Ligilactobacillus salivarius* PS7 en pacientes afectados de COVID-19, mostró capacidad inmunomoduladora, favoreciendo la resolución de la infección por SARS-CoV-2 en comparación con un placebo.

P6. La administración de *Akkermansia muciniphila* en ratones viejos promueve un envejecimiento saludable modulando la microbiota. Salazar N¹, Díaz-Del Cerro E², Félix-Escalera J³, Arboleya S³, De la Fuente M¹, Gueimonde M². ¹Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), Villaviciosa. ²Grupo de Dieta, Microbiota y Salud, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. ³Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología (Unidad de Fisiología Animal). Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Introducción. Previamente hemos demostrado que la ingesta de *Akkermansia muciniphila* produce cambios beneficiosos en pruebas conductuales, funciones inmunitarias y sobre el estado oxidativo e inflamatorio en ratones viejos. El objetivo fue determinar el efecto de la ingesta de este microorganismo sobre la composición y la actividad metabólica de la microbiota intestinal.

Metodología. Ratones hembra ICR-CD1 viejas (72 ± 4 semanas) fueron divididos en dos grupos: uno que recibió durante 1 mes la cepa *A. muciniphila* CIP107961 (10^8 ufc/100ul PBS) (VA) y otro grupo que recibió únicamente PBS (VC). Además, se incluyó otro grupo de ratones adultos (40 ± 4 semanas) para comparar con los dos grupos anteriores (AC). En todos los grupos experimentales se analizó la composición de la microbiota intestinal mediante secuenciación del gen ribosómico 16S y la actividad metabólica mediante la cuantificación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) fecales mediante cromatografía de gases.

Resultados. La administración de *Akkermansia* produjo cambios en el perfil microbiano de los ratones viejos en comparación con el grupo control de la misma edad y con el grupo de ratones adultos, destacando la modulación del filo Actinomycetota y el género *Bifidobacterium*. Los AGCC mayoritarios no mostraron cambios entre los tres grupos estudiados pero los ácidos grasos de cadena corta ramificados fueron significativamente inferiores en el grupo VA con respecto al grupo VC mostrando niveles similares al grupo AC.

Conclusiones. Nuestros resultados indican que la ingesta durante un mes de la cepa *A. muciniphila* CIP107961 podría considerarse una buena estrategia nutricional para promover un envejecimiento saludable a través de la modulación de la microbiota intestinal.

P7. Microbioma en la esclerosis múltiple: La interacción entre bacterias y hongos en la enfermedad. Gorosti-Aicua M¹, Otaegui A¹, Romarate L², Reparaz-Bonilla I¹, Arruti M², Castillo-Triviño T², Otaegui D¹, Moles-Alegre L¹. ¹IIS Biodonostia. ²Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.

Introducción. La microbiota intestinal modula la respuesta inmune, por ello su implicación en la esclerosis múltiple. La

mayoría de los trabajos analizan la disbiosis bacteriana, sin embargo, poco se sabe de la implicación del resto de microorganismos, como el microbioma (componente fúngico), a pesar de la demostrada relación con enfermedades autoinmunes.

Metodología. Se recogieron un total de 98 muestras (62 EM, 36 HC) fecales, que se descongelaron en hielo y se diluyeron en DPBS. La extracción de ADN se realizó mediante lisis mecánica (con perlas de circonio/sílice en un Tissue Lyser) y enzimática (con lisozima para 16S y zimoliasa para ITS) de las células, y el kit de extracción QIAamp DNA Stool Mini Kit. El ADN obtenido se sometió a controles de calidad y cantidad. Se extrajo un control negativo para evaluar la influencia de los reactivos y posible contaminación en las muestras. Para las bacterias, se amplificaron las regiones hipervariables V2, V4 y V8, y V3, V6-7 y V9 del gen 16S rRNA y para los hongos y levaduras, las regiones intergénicas ITS1 e ITS2. Las secuenciaciones se hicieron en un equipo Ion Torrent PGM con un chip 318.

La caracterización taxonómica, se realizó con el software Ion Reporter y Qiime2, para el análisis de 16S e ITS, respectivamente. Las estadísticas aplicadas a las tablas de abundancia, el análisis de correlación de Pearson y los gráficos resultantes se realizaron en R. Por último, se utilizó la plataforma Cytoscape para el filtrado adicional de las correlaciones y para trazar las redes correspondientes.

Resultados. Gracias a este trabajo se ha realizado la caracterización del microbioma (16S) y microbioma (ITS) de nuestros pacientes con esclerosis múltiple (EM) y de sus controles sanos (CS), normalmente convivientes. Los test estadísticos aplicados (T-test para las variables normales y Wilcoxon para las demás) muestran un aumento significativo de *Eubacterium*, *Ruminococcus* y *Enterobacteriaceae*, entre otros, en el grupo EM, frente a CS, y una disminución de *Desulfovibrionaceae*, *Prevotellaceae* y *Dialister*. En cuanto al reino fúngico, solo *Torulaspota* parece aumentar significativamente en el grupo EM, aunque otros, como *Saccharomyces*, muestran una tendencia.

Además de la caracterización, se ha llevado a cabo un análisis de correlación, para comprender mejor las interacciones entre el reino bacteriano y el fúngico. Gracias a este se han descubierto numerosas altas correlaciones entre taxonomías de bacterias y hongos. Por otro lado, se ha descrito una red de correlaciones muy interesante, sobre todo, porque es exclusiva del grupo de EM.

Conclusiones. Además de demostrar la alteración o disbiosis de la microbiota de los pacientes de EM frente a los controles sanos, nuestros hallazgos, que se suman a los de Shah, S. et al. (2021), ponen de relieve el importante papel de los reinos bacteriano y fúngico en la patogénesis de la EM, subrayando la sinergia entre ellos y postulando el ecosistema de la microbiota intestinal como un biomarcador potencial de la enfermedad, tanto para diagnóstico como para posible predicción de gravedad y progreso de la EM.

Sin embargo, sería vital realizar más estudios para comprender mejor la interacción entre ambos reinos y trasladar a la función estos hallazgos (ya que la caracterización de los microorga-

nismos, la presencia de estos, no es suficiente), así como evaluar cualquier asociación causal de la microbiota intestinal con la EM y las interacciones entre estas.

P8. Descripción de los consorcios de bacterias intestinales asociados a los metabotipos de urolitinas. Iglesias-Aguirre C, García-Villalba R, Beltrán D, Frutos MD, Espín JC, Tomás-Barberán F, Selma García MV. *CEBAS-CSIC*.

Introducción. En poblaciones occidentales y orientales, se han caracterizado tres perfiles de producción de urolitinas con propiedades saludables (protección cardiovascular y propiedades anti-inflamatorias y anti-carcinogénicas) denominadas metabotipos (UM-A, UM-B y UM-0 o no productores). Nuestro objetivo fue dilucidar los consorcios de bacterias intestinales responsables de los metabotipos de urolitinas.

Metodología. Se llevaron a cabo aislamientos de bacterias productoras de urolitinas a partir de muestras fecales de individuos sanos. Dichas bacterias fueron identificadas mediante la secuenciación del ARNr 16S. Posteriormente se probaron distintos consorcios bacterianos en cultivo *in vitro* para evaluar su cinética de conversión de ácido eláxico y reproducir los metabotipos de urolitinas. Las urolitinas fueron analizadas por UPLC-ESI-QTOF-MS/MS.

Resultados. En este estudio describimos una nueva bacteria aislada de las heces de una mujer sana, capaz de producir los metabolitos finales (urolitinas A y B) y diferentes intermedios. Además, describimos por primera vez dos consorcios de bacterias intestinales que reprodujeron la ruta de formación de las distintas urolitinas asociadas al UM-A y UM-B.

Conclusiones. Los consorcios bacterianos productores de urolitinas descritos en el presente estudio podrían tener potencial como nuevos probióticos y en la fabricación industrial de urolitinas bioactivas para desarrollar nuevos ingredientes, bebidas, nutracéuticos, productos farmacéuticos y (o) alimentos funcionales. Esto es especialmente relevante en individuos UM-0 ya que no pueden producir urolitinas bioactivas y por tanto podrían no beneficiarse de los efectos saludables asociados a la ingesta de alimentos ricos en ácido eláxico, como nueces, granadas, muchas frutas tropicales y bayas.

P9. Cambios en la microbiota asociados al efecto de *Pediococcus acidilactici* sobre la obesidad en ratas. Yavorov Dayliev D^{1,2}, Milagro F^{2,3,4}, Ayo J¹, Oneca M¹, Aranaz P^{2,3}. ¹*Genbioma Aplicaciones SL. Esquíroz, Navarra.* ²*Centro de Investigación en Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra.* ³*Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. Pamplona, Navarra.* ⁴*Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.*

Introducción. Diferentes probióticos y compuestos bioactivos han surgido como alternativa natural a los tratamientos clásicos de enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico (obesidad, resistencia a la insulina y diabetes). Además, se ha demostrado la importancia de la microbiota intestinal en la regulación de la inflamación y la homeostasis energética.

Metodología. Los objetivos de este estudio son: 1) Evaluar los efectos de la suplementación con el probiótico *Pediococcus acidilactici* (pA1c) sobre la regulación del metabolismo lipídico en ratas obesas inducidas por dieta. 2) Estudiar el efecto de la suplementación con el pA1c sobre la composición de la microbiota intestinal. Para ello, se alimentó a ratas Wistar macho de 4 semanas de edad con una dieta rica en grasas y sacarosa (HFS) durante nueve semanas. Un subgrupo (n= 10) recibió el suplemento probiótico durante esas nueve semanas y se comparó con placebo (n= 11). Se evaluó el efecto sobre diferentes parámetros ponderales y bioquímicos, así como la expresión de genes clave del tejido adiposo visceral y del metabolismo glucídico. La composición de la microbiota fecal se analizó mediante metagenómica 16s.

Resultados. Los animales suplementados con pA1c mostraron menor proporción de adiposidad visceral. Además de una mejora de la relación colesterol-total/HDL-colesterol, se observaron menores niveles circulantes de dos moléculas proinflamatorias (ox-LDL y MCP-1). Los análisis de expresión génica mostraron una mejora en genes clave del metabolismo adiposo y glucídico. El estudio metagenómico evidenció un aumento de la alfa diversidad (índice de diversidad Chao-1, p= 0,028). Además se observó un aumento en la abundancia en las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae* y en los géneros *Pediococcus*, *Roseburia* y *Ruminococcus* y un descenso en los géneros *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Facklamia*.

Conclusiones. Nuestros datos sugieren que pA1c podría ser una cepa probiótica útil para la prevención de las alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico y podría ayudar a combatir la disbiosis relacionada con la obesidad.

USOS CLÍNICOS. SESIÓN 2

P10. Efectos sinérgicos de la combinación de quercetina con *Bifidobacterium bifidum* o *Lactobacillus gasseri* en la proliferación y la apoptosis de líneas celulares de cáncer de colon. Marzo F¹, Alfaro M¹, Benito I¹, Milagro F², Ibáñez FC¹, Encío IJ¹. ¹Universidad Pública de Navarra. Pamplona. ²Universidad de Navarra. Pamplona.

Introducción. La combinación de probióticos con polifenoles puede incrementar sus respectivos efectos quimiopreventivos al actuar sobre fases complementarias del cáncer de colon (CC).

Metodología. El objetivo del presente estudio es identificar los mecanismos por los que la quercetina, dos bacterias lácti-

cas (*Bifidobacterium bifidum* CECT 870 y *Lactobacillus gasseri* CECT 4479) y la combinación de quercetina con cada uno de los probióticos son capaces de inhibir la proliferación celular e inducir la apoptosis en dos tipos de células de CC, HT-29 y Caco.2.

La viabilidad celular se midió por MTT mientras que la apoptosis se estimó por la técnica de TUNEL. La expresión de AMPK α , Bcl-2, Bax, p21 y p53 fue cuantificada mediante Western blot.

Resultados. Ambos probióticos redujeron la viabilidad celular en células Caco.2 pero solo *Lactobacillus gasseri* lo hizo en las HT-29. La quercetina (100 μ M) inhibió la viabilidad de ambos tipos celulares y los probióticos (10⁷ ufc/ml) mostraron efectos sinérgicos con la quercetina particularmente en las células Caco.2. Ambos probióticos potenciaron la muerte celular inducida por la quercetina en ambos tipos celulares. z-VAD-fmk redujo la muerte celular inducida por quercetina, lo que demuestra que este efecto es dependiente de la activación de caspasas. La expresión proteica de p53 y p21 aumentó en las células tratadas con quercetina, y este efecto fue significativamente mayor cuando la quercetina se combinó con cualquiera de los probióticos. La fosforilación de AMPK se mostró esencial para el proceso de apoptosis inducida por quercetina, y este efecto fue más significativo cuando se combinó la quercetina con los probióticos.

Conclusiones. Tanto *Bifidobacterium bifidum* CECT 870 como *Lactobacillus gasseri* CECT 4479 potencian los efectos que ejerce la quercetina sobre la muerte celular y la reducción de la viabilidad celular. Estos resultados sugieren efectos sinérgicos entre este polifenol y ambas cepas probióticas que pueden ser útiles para la prevención y el tratamiento del CC.

P11. *Bacteroides vulgatus* en la salud y la enfermedad: una revisión narrativa según la metodología SANRA.

Rojo Fernández F¹, de Cangas Morán R¹, Bahamonde Nava JR², Cuello Carnero J³. ¹Dpto. Investigación en Nutrición de Precisión. Centro Salud Nutricional. Gijón (Asturias). ²Facultad Padre Ossó. Universidad de Oviedo. Oviedo (Asturias). ³Javier Cuello Nutrición y Dietética. Gijón (Asturias).

Metodología. Búsqueda en PubMed (arquitectura: “*Bacteroides vulgatus*” [title] en modelos animales, seres humanos, inglés y español) y “nutrition diet *Bacteroides vulgatus*” en Google Scholar hasta Enero 2022.

Resultados. Se identificaron 73 artículos (PubMed= 65; Google Scholar= 8), predominando aquellos sobre su estructura molecular (n= 22) (ver diagrama de flujo). Bvul es un degradador ineficiente de los polisacáridos de la pared celular, con la salvedad del almidón. Interviene en el metabolismo de los glucosinolatos (crucíferas) exhibiendo un efecto goitrogénico. Utiliza un mecanismo de adquisición de hierro basado en HmuY. Su rol en la obesidad e IBD es controvertido, ya que su efecto preventivo o

promotor de la inflamación es cepa-específico. Actúa de forma orquestada con *Akkermansia muciniphila* contribuyendo a un fenotipo magro. Tiene un efecto protector frente a la aterosclerosis. Es un predictor de efectos adversos en el tratamiento del melanoma avanzado.

Conclusiones. Una dieta baja en almidón (maíz, arroz...) y hierro, rica en harina de trigo integral, fructanos del tipo inulina-oligofructosa (50/50), vitamina A y suplementada con *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* 122, reduciría Bvul y podría ser beneficiosa en pacientes con disbiosis por sobreabundancia de aquella.

P12. La microbiota como biomarcador de ingesta: un nuevo uso en la evaluación dietética. Oliveira Melo NC¹, Chero L², Cuevas-Sierra A², De Luis D³, Alfredo Martínez JA². ¹UFPE-BR. ²IMDEA Alimentación. ³Hospital Universitario de Valladolid.

Introducción. La microbiota intestinal (MI) está relacionada con el tipo de dieta y la aparición de enfermedades crónicas. El objetivo de esta investigación es aunar la repercusión que tienen los diferentes patrones dietéticos en la composición de la MI y evidenciar su papel como potencial biomarcador de ingesta.

Metodología. Se realizó un análisis de revisión integral orientado de los artículos originales y de revisión de los autores, con estudios en animales y humanos, para resumir y comprender el papel de la MI como biomarcador del consumo de alimentos y nutrientes.

Resultados. Varias investigaciones evidenciaron que los sujetos obesos presentan una composición de microbiota diferente a sujetos con peso normal. También se encontraron diferencias en la composición cuando se compararon pacientes con enfermedades gastrointestinales, diabetes o cáncer. Del mismo modo, se encuentran diferentes patrones de microbiota dependiendo del tipo de dieta. La dieta mediterránea beneficia a las poblaciones bacterianas productoras de ácido láctico, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (conocidos probióticos). El alto consumo de alimentos ultraprocesados viene acompañado de un aumento de especies de *Shigella* y un aumento de Bacteroidetes. Las dietas altas en fructosa aumentaron la abundancia de Clostridiales, *Blautia*, *Flavonifractor* y mostraron una relación con la alteración hepática. Finalmente, un alto consumo de polifenoles parece afectar los procesos de fermentación colónica que involucran ácidos grasos de cadena corta que inhiben las especies de Bacteroides y aumentan los niveles de especies productoras de butirato.

Conclusiones. La composición de la microbiota está asociada a patrones dietéticos y alimentos específicos o compuestos bioactivos y podría utilizarse como un biomarcador novedoso y fiable de la ingesta nutricional para la evaluación en intervenciones nutricionales y la nutrición de precisión.

P13. Efecto del consumo de carne de ternera Pirenaica versus pollo sobre indicadores de microbiota intestinal. Rueda-De Torre I¹, Santaliestra-Pasías AM², Plaza J³, Miguel-Berges ML², Gil A⁴, Grasa L⁵, Campo MM⁶, Santolaria P⁷, Moreno LA². ¹GENUD Research Group, Universidad de Zaragoza; IIS Aragón, Centro Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBn), Instituto de Salud Carlos III. ²GENUD Research Group, Universidad de Zaragoza; IIS Aragón; Centro Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBn), Instituto de Salud Carlos III; IA2, Universidad de Zaragoza-CITA. ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada; IBS. Granada, Complejo Hospitalario Universitario de Granada; Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute. ⁴Centro Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBn), Instituto de Salud Carlos III; Facultad de Farmacia e Instituto de Nutrición y Tecnología, Universidad de Granada; IBS. Granada. ⁵IIS Aragón; Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Universidad de Zaragoza-CITA; Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense, Universidad de Zaragoza. ⁶Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Universidad de Zaragoza-CITA; Departamento de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos, Universidad de Zaragoza-CITA. ⁷Departamento de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos, Universidad de Zaragoza-CITA; Instituto Universitario de Ciencias Ambientales, Universidad de Zaragoza.

Introducción. La alimentación es clave en la microbiota intestinal y a su vez en su relación con diferentes indicadores de salud. El objetivo fue evaluar el efecto de una intervención nutricional consistente en consumo de carne (ternera de raza Pirenaica versus pollo) sobre indicadores de diversidad y estructura de la microbiota intestinal.

Metodología. Estudio randomizado cruzado aleatorizado con dos períodos experimentales de 8 semanas. Se incluyeron 17 adultos jóvenes que realizaban la comida del mediodía en residencias universitarias. Se asignaron aleatoriamente al grupo intervención (consumir carne de ternera (raza Pirenaica)) o control (consumir carne de pollo) durante 3 veces por semana dentro de su dieta habitual. Se realizó un estudio clínico con recolección de muestras de heces al inicio y final de cada uno de los períodos. El análisis de la microbiota intestinal se llevó a cabo mediante la amplificación y secuenciación de las regiones V3-V4 del gen 16S rRNA de las muestras fecales. Se calcularon los siguientes indicadores: riqueza específica, índice α de Fisher, de Shannon, de Pielou, de Simpson e inverso de Simpson. Se realizaron comparaciones de medias para muestras relacionadas para los diferentes filos bacterianos e índices de diversidad de los grupos entre el inicio y el final para el grupo control e intervención.

Resultados. Se observó que en el grupo intervención aumentó el índice de Shannon ($p=0,047$), índice de Simpson

($p=0,002$) e inverso de Simpson ($p=0,002$). En el grupo control se observó una disminución de la riqueza específica ($p=0,002$) y del índice α de Fisher ($p=0,005$), y un aumento del índice de Pielou ($p=0,006$).

Conclusiones. La inclusión de carne de pollo implicó una menor diversidad de especies y mayor uniformidad; mientras que la inclusión de carne de ternera de raza Pirenaica incrementó la diversidad de especies, equidad y uniformidad.

P14. Utilidad del análisis de muestras fecales en población pediátrica española ingresada por COVID-19.

Gutiérrez-Díaz I¹, Pina Canal A¹, Leis Trabazo MR², Velasco Rodríguez-Belvis M³, Espín Jaime B⁴, Navas-López VM⁵, Ferrer P⁶, Álvarez-Buylla J⁷, González-Iglesias H⁸, Díaz Martín JJ⁹, Delgado S¹. ¹Grupo MicroHealth. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). Asturias. ²Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Galicia. ³Departamento de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid. ⁴Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁵Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Regional Universitario de Málaga. ⁶Servicio Pediatría. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁷Servicios Científico-Técnicos. IPLA-CSIC. Asturias. ⁸Grupo Analytical Nutriaging. IPLA-CSIC. Asturias. ⁹Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Introducción. El virus SARS-CoV-2 y su rápida expansión lo han convertido en un problema de salud global. Aunque en la población pediátrica ha tenido un menor impacto, se ha descrito una mayor sintomatología gastrointestinal en niños, algunos de los cuales han desarrollado Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C). El objetivo de este trabajo fue estudiar el perfil microbiano, metabólico e inmunitario en muestras fecales de pacientes entre 4 y 14 años hospitalizados por COVID-19, para identificar marcadores de predisposición a severidad.

Metodología. El estudio incluyó 17 pacientes de cinco centros hospitalarios y 20 controles sanos pareados en edad. La plataforma REDCap se utilizó para la recogida de variables clínicas y se tomaron muestras de heces al ingreso. La microbiota intestinal se caracterizó mediante secuenciación del DNAr 16S y regiones ITS. El perfil de metabolitos fue analizado con LC-MS. Calprotectina y factores inmunitarios en heces fueron medidos mediante ELISA y sistema multiplex.

Resultados. El principal motivo de ingreso fue la fiebre. Se observó sintomatología gastrointestinal en el 47% de los pacientes. Cuatro pacientes fueron diagnosticados como MIS-C. Se observó un perfil microbiano diferencial entre pacientes y controles. Los niveles de calprotectina y factores inmunes no mostraron diferencias significativas, si bien se observó una tendencia mayor en la frecuencia de excreción de mediadores

proinflamatorios en los pacientes. La detección fecal de tripófano, aminoácido esencial de unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), fue mayor en pacientes.

Conclusiones. La infección por SARS-Cov-2 se asoció con cambios en la microbiota intestinal y posibles defectos del sistema inmune local. Se ha visto por primera vez en heces de niños ingresados con COVID-19 compuestos biológicos diferenciales respecto a sus homólogos sanos que podrían ayudar en el pronóstico frente a la infección.

P15. Validación de GutAlive® para análisis del microbioma mediante técnicas de dependientes e independientes de cultivo. Montero Ordóñez I, Barrientos Soto D, Hidalgo Cantabrana C, Martínez Álvarez N. Microviable Therapeutics.

Introducción. El estudio del microbioma requiere de la normalización y estandarización de protocolos que garanticen la calidad de las muestras para poder hacer comparaciones interestudios.

GutAlive® es el único dispositivo de recogida de muestras en anaerobiosis que garantiza la viabilidad de los microorganismos, conservando la composición y diversidad original de la microbiota.

Metodología. Se recogieron cinco muestras en los dispositivos GutAlive® y Zymo DNA/RNA Shield que se procesaron a distintos tiempos, para evaluar la influencia del dispositivo y del tiempo hasta su procesado. Se analizó la composición y funcionalidad de la microbiota mediante secuenciación *shotgun metagenomics* y la viabilidad bacteriana se cuantificó mediante RT-qPCR.

Para validar la viabilidad e integridad bacteriana, también se emplearon técnicas de culturómica dirigida y no dirigida en el aislamiento de microorganismos.

Resultados. Los resultados obtenidos demostraron que GutAlive® mantiene la viabilidad bacteriana y la integridad del ADN a lo largo del tiempo. El perfil metagenómico de la microbiota obtenido en los distintos tiempos de análisis (24-120 h) fue consistente e invariante para cada individuo, manteniendo la composición microbiana original en el tiempo. Además, el uso de GutAlive® ha permitido el aislamiento de un total de 160 especies bacterianas distintas mediante técnicas de culturómica dirigida y no dirigida, incluyendo microorganismos anaerobios estrictos como *Akkermansia muciniphila* entre otros.

Conclusiones. GutAlive® es el único dispositivo validado para un amplio rango de aplicaciones de la microbiota, siendo adecuado tanto para análisis del microbioma mediante técnicas NGS, como para el aislamiento de microorganismos anaerobios y el trasplante de microbiota, abriendo nuevas vías para la estandarización de protocolos y mejora de la calidad de los análisis, permitiendo el futuro desarrollo de herramientas de diagnóstico y aplicaciones bioterapéuticas de la microbiota.

P16. Efectividad de la coadministración de metformina y *Pediococcus acidilactici* pA1c® en diabetes mellitus tipo 2. Araña M¹, Cabello-Olmo M¹, Oneca M², Pajares MJ¹, Urtasun R¹, Goñi S¹, Riezu-Boj JI³, Milagro FI³, Ayo J², Encío IJ¹, Barajas M¹. ¹Universidad Pública de Navarra. Pamplona. ²Genbioma Aplicaciones, SL. ³Universidad de Navarra.

Introducción. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica que se caracteriza por presentar una hiperglucemia mantenida debido al desarrollo de un proceso de resistencia a la insulina. La metformina es el tratamiento que comúnmente se prescribe a los pacientes con DM2. En un estudio publicado previamente, demostramos que la administración de *Pediococcus acidilactici* pA1c® (pA1c) protege de la resistencia a la insulina y del aumento de peso corporal en ratones diabéticos inducidos con dieta hipercalórica. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la coadministración de metformina y pA1c en un modelo murino.

Metodología. Se utilizaron 40 ratones C57BL/6 macho alimentados con una dieta alta en grasas (HFD) (TD.06414, Envigo) que se dividieron en cuatro grupos experimentales. 1) Grupo control; 2) grupo de metformina, animales que reciben metformina; 3) grupo pA1c, animales que reciben una formulación probiótica con pA1c, y 4) grupo combinación, animales que reciben la combinación de metformina y una formulación probiótica con pA1c. La administración de metformina (0,3 g/kg de peso) y pA1c (1 x 10¹⁰ UFC por día/animal) tuvo una duración de 16 semanas.

Resultados. Encontramos que la administración simultánea de metformina y pA1c atenuó la hiperglucemia, aumentó el índice HOMA-β y las áreas positivas de insulina de alta intensidad en el páncreas, disminuyó el índice HOMA-IR. Además, proporcionó más efectos beneficiosos que el tratamiento único de metformina (niveles séricos de péptido C, índice HOMA-IR, esteatosis hepática o expresión hepática de *Fasn*) o la administración única con pA1c (peso corporal o la expresión hepática de *G6pasa*). Los tres tratamientos tuvieron un impacto significativo en la microbiota intestinal y condujeron a una composición diferencial de las poblaciones bacterianas.

Conclusiones. La administración de *P. acidilactici* pA1c® mejora los efectos beneficiosos de la metformina como tratamiento de la DM2 y, por tanto, se postula como una nueva estrategia terapéutica para tratar la DM2.

P17. Mibiotico: Plataforma colaborativa de divulgación científica especializada en la práctica clínica con probióticos y prebióticos. Hiraldo Cuevas V¹, Hajji F². ¹Nutricionista Especializada en Microbiota. ²Terapeuta especializada en salud y Microbiota.

Introducción. El crecimiento exponencial de la investigación sobre probióticos, combinada con la gran cantidad nuevos

productos, ha provocado que sea un desafío poder filtrar información realmente práctica y contrastada. La gran mayoría de recomendaciones es cuestionable, proviene de fuentes sesgadas o están escritas por personas sin conocimientos especializados.

Metodología. Mibiotico es una plataforma digital colaborativa diseñada con tres objetivos esenciales:

- **Divulgación.** Proporcionar a los profesionales de la salud, las herramientas básicas que les facilite encontrar información de calidad sobre probióticos. Además de generar recursos e información propia, se creará un directorio para dar a conocer y divulgar la información ofrecida en otros proyectos o en entidades especializadas, como por ejemplo, la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP).
- **Guía práctica.** Acortar la brecha entre los descubrimientos científicos y la práctica clínica. Mibiotico ayudará a seleccionar, resumir y publicar la información de vanguardia, de forma rigurosa pero en un formato accesible y divulgativo enfocado a la práctica clínica. La exposición y crítica comparativa de necesidades en la práctica clínica frente a la oferta comercial existente puede ayudar, además, a laboratorios y productores a detectar qué productos necesitan ser creados o mejorados.
- **Comunidad de profesionales.** Creación de una comunidad digital donde los distintos profesionales puedan debatir sobre el uso de probióticos y prebióticos en su práctica clínica. Una comunidad privada donde poder exponer consultas, recomendaciones, advertencias... y todo lo que ayude a los profesionales a compartir información científica de calidad para ofrecer un mejor asesoramiento a sus pacientes.

Conclusiones. Mibiotico.com ofrece una alternativa de divulgación científica de vanguardia creada por profesionales y para profesionales. Además, será una plataforma de conexión entre proyectos ya existentes y una comunidad privada de profesionales donde puedan exponer información y realizar consultas.

INMUNONUTRICIÓN. SESIÓN 1

P18. Influencia de la dieta materna y la microbiota intestinal en la infección por rotavirus. Rio-Aige K¹, Selma M², Castell M¹, Collado MC², Rodríguez-Lagunas MJ¹, Pérez-Cano FJ¹. ¹Departamento de Bioquímica y Fisiología. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona (UB). Barcelona. Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA-UB). Santa Coloma de Gramenet. ²Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC). Valencia.

Introducción. La composición de la dieta materna durante el período de gestación y lactancia es crucial en el desarrollo del sistema inmunitario y de la microbiota de la madre y su descendencia.

Metodología. El objetivo del presente estudio es evaluar a nivel preclínico la influencia de dos patrones dietéticos maternos

sobre la infección por rotavirus (RV) de la descendencia, así como buscar posibles asociaciones entre la dieta, componentes inmunitarios de la leche materna y la microbiota intestinal. Para ello se utilizó un modelo de gastroenteritis aguda inducida por RV en crías de rata Lewis. Las madres se agruparon en función del patrón dietético que consumieron durante la gestación y lactancia: uno más sano enriquecido en fibra, aceite de pescado y proteína vegetal (grupo D1) y otro menos sano con manteca de cerdo y proteína animal (grupo D2). A día 5 de vida se realizó una inoculación oral con RV a las ratas lactantes. Se hizo un seguimiento de la gastroenteritis y se analizaron factores inmunitarios en la leche materna y en el plasma de las ratas lactantes mediante inmunoensayos y se analizó la composición microbiana intestinal por secuenciación masiva del gen ARN ribosomal 16S.

Resultados. Se observó una mejora de la gravedad de la gastroenteritis en el grupo cuyas madres habían seguido una dieta más saludable (grupo D1). Además, se observaron cambios notables en la microbiota intestinal, que pudieron asociarse a factores inmunitarios tanto de la leche materna como del plasma de las ratas lactantes.

Conclusiones. Se puede concluir que la dieta materna en la gestación y lactancia impacta la colonización bacteriana y el sistema inmunitario de la descendencia, siendo crucial para combatir las infecciones en las primeras etapas de vida.

P19. Cambios con el envejecimiento en la microbiota intestinal de ratones. Relación con la función inmunitaria. Martínez de Toda ¹, Félix J¹, Díaz-Del Cerro E¹, Salazar N², Gueimonde M², De la Fuente M¹. ¹Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Universidad Complutense de Madrid. ²Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). Asturias.

Introducción. Los estudios que comprueban la relación entre la microbiota intestinal y el funcionamiento del sistema inmune están emergiendo. En el envejecimiento se dan cambios en la microbiota y en la función inmunitaria, pero cómo se modifica la conexión entre ambos ha sido menos investigada, siendo este el objetivo del trabajo.

Metodología. Se llevó a cabo un estudio longitudinal en ratones hembra ICR-CD1 (N=8) y se procedió a la extracción de leucocitos peritoneales y a la recogida de heces en la edad adulta (40±4 semanas), madura (56±4 semanas), vieja (72±4 semanas) y muy vieja (96±4 semanas). En los leucocitos peritoneales se analizó la actividad citotóxica *Natural Killer*, la capacidad quimiotáctica y fagocítica de macrófagos, así como la capacidad quimiotáctica y proliferativa de linfocitos. En las heces se determinó la abundancia relativa (log CFU/g) de los géneros más representativos de la microbiota intestinal.

Resultados. Se observó un aumento del grupo *Bacteroides* en las heces procedentes de ratonas viejas y muy viejas

en comparación con cuando eran adultas. Además, se obtuvo una correlación negativa entre la abundancia del Cluster XIVa de *Clostridium* y la capacidad quimiotáctica de linfocitos y la capacidad fagocítica de macrófagos, al incluir los datos de las distintas edades de ratones. No obstante, en ratones viejos se observó una correlación negativa entre la abundancia de *Enterobacteriaceae* y grupo *Bacteroides* y la capacidad quimiotáctica de linfocitos.

Conclusiones. Dado que las funciones inmunitarias estudiadas son marcadores de la velocidad de envejecimiento, y que el estado inmunológico modula dicha velocidad, se hacen necesarios más estudios en este contexto para dilucidar el papel que la microbiota intestinal y su interacción con la inmunidad tienen en cómo cada individuo lleve a cabo su envejecimiento y consecuentemente la esperanza de vida que pueda alcanzar.

P20. Mazada y lactosuero modulan la microbiota intestinal en un modelo de disbiosis inducido por clindamicina. Grasa López L, Bellés Miralles A, Abad Chamorro I, Sánchez Paniagua L. Universidad de Zaragoza.

Introducción. La dieta puede modular la microbiota y ayudar a prevenir la disbiosis inducida por antibióticos. Mazada y lactosuero son subproductos lácteos que contienen bioactivos. El objetivo es estudiar la capacidad del lactosuero y la mazada para revertir los efectos de la clindamicina sobre la microbiota intestinal en un modelo murino.

Metodología. Se distribuyeron aleatoriamente 60 ratones en 6 grupos: control; clindamicina (Clin); Fórmula 1 (F1); Fórmula 2 (F2); Clin+F1 y Clin+F2. La F1 estaba compuesta por lactosuero y fragmentos de la Membrana del Glóbulo Graso de la Leche (MFGM); y la F2 por mazada y fragmentos de la MFGM. Ambas fórmulas fueron enriquecidas con lactoferrina bovina. Finalizados los tratamientos, se extrajo el DNA bacteriano fecal y se amplificó la secuencia completa del gen 16S rRNA para su posterior secuenciación con el secuenciador MinION (Oxford Nanopore). Para el análisis bioinformático se utilizó QIIME2 y varios paquetes de R.

Resultados. Los índices de Shannon, Chao1 y OTUs observadas, representativos de la alfa diversidad, se incrementaron en el grupo Clin+F2 *vs* Control. Los análisis de beta diversidad mostraron que la comunidad microbiana del Control era diferente de las comunidades de Clin, Clin+F1 y Clin+F2. El tratamiento con clindamicina disminuyó la presencia de las familias *Lactobacillaceae* y *Rikenellaceae*. El tratamiento con F1 o F2 junto con Clin revirtió estos efectos, aumentando los niveles de estas bacterias con efectos beneficiosos para la salud intestinal.

Conclusiones. La incorporación de lactosuero y mazada, ambos subproductos de la leche, en alimentos funcionales, puede ayudar a restaurar la microbiota alterada por el uso de antibióticos, ya que aumentan los niveles de bacterias con propiedades beneficiosas para la salud intestinal.

P21. Efectos beneficiosos de *Limosilactobacillus fermentum* en un modelo experimental del síndrome del intestino irritable. Vezza T¹, Rodríguez-Sojo MJ¹, García-García J¹, Ruiz-Malagón AJ¹, Díez-Echave P¹, Hidalgo-García L¹, Molina-Tijeras JA¹, González-Lozano E¹, López-Escáñez L¹, Rodríguez-Cabezas ME¹, Rodríguez-Sánchez MJ¹, Rodríguez-Nogales A¹, Mediavilla C², Gálvez J¹. ¹Departamento de Farmacología. Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada, Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. Granada), Granada. ²Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC). Universidad de Granada, Granada.

Introducción. El síndrome del intestino irritable (SII) es una enfermedad muy frecuente, frente a la que no se tiene un tratamiento óptimo. Probióticos con propiedades inmunomoduladoras, como *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 (LF), pueden ser considerados potencialmente útiles. Este estudio evaluó el efecto de LF en un modelo experimental de SII en ratas.

Metodología. Ratas con SII experimental inducido mediante ácido desoxicólico (DCA) recibieron LF (10⁹ UFC/día/rata) durante dos semanas. El efecto del tratamiento fue evaluado mediante estudios conductuales, y determinaciones de hiperalgesia e hipersensibilidad intestinal, del estado inflamatorio y la integridad de la barrera intestinal, así como sobre la composición de la microbiota intestinal.

Resultados. Los resultados mostraron que LF mejoró la hipersensibilidad visceral, al igual que la ansiedad asociada y el dolor referido. Además, LF atenuó el estado inflamatorio intestinal, restableciendo la permeabilidad intestinal alterada y reduciendo la degranulación de los mastocitos intestinales. Asimismo, el probiótico mejoró notablemente la disbiosis intestinal asociada al SII experimental, con reducción de los niveles de *Prevotella* y *Collinsella*, que se han asociado con la hipersensibilidad visceral y el estado proinflamatorio, respectivamente.

Conclusiones. *Limosilactobacillus fermentum* ejerce efectos beneficiosos en un modelo experimental de SII en ratas, lo que avala su uso como una novedosa estrategia preventiva y/o terapéutica contra esta afección gastrointestinal.

P22. Efecto de un extracto de *Morus alba* sobre la disbiosis intestinal en obesidad experimental. Rodríguez Sojo MJ¹, Ruiz Malagón AJ¹, Molina Tijeras JA¹, García García J¹, Hidalgo García L¹, Díez Echave P¹, López Escáñez L¹, Romero M², Duarte J², Cenis Gil JL³, Lozano Pérez AA³, Cenis Cifuentes L⁴, Rodríguez Cabezas ME¹, Rodríguez Nogales A¹, Gávez J⁵. ¹Centro de Investigación Biomédica, UGR. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. Granada), Granada. ²Departamento de Farmacología. Centro de Investigación Biomédica, UGR. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. Granada), Granada. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Car-

diovasculares (CIBERCV). Instituto Salud Carlos III, Madrid. ³Departamento de Biotecnología, Genómica y Mejora Vegetal. Instituto Murciano de Investigación y Desarrollo Agrario y Alimentario. La Alberca, Murcia. ⁴Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia. ⁵Centro de Investigación Biomédica, UGR. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. Granada), Granada. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBER-EHD), Universidad de Granada, Granada.

Introducción. La obesidad se asocia a una inflamación subclínica en el que la disbiosis intestinal juega un papel relevante. Este estudio evaluó el efecto de un extracto de morera (*Morus alba*) (MAE) en un modelo experimental de obesidad, resaltando el impacto del tratamiento en la microbiota intestinal.

Metodología. Ratones macho C57BL/6J fueron alimentados con dieta rica en grasa y tratados diariamente con MAE (10 mg/kg) durante 10 semanas. Un grupo control con dieta estándar fue incluido. Tras el sacrificio, muestras de grasa e hígado fueron recogidas para evaluar marcadores de inflamación y adipogénesis. Además, se obtuvo plasma para la determinación de la glucemia y endotoxemia. Por último, muestras de heces fueron recogidas para analizar la composición del microbioma mediante NGS.

Resultados. La administración de MAE incrementó la diversidad bacteriana reducida en el grupo obeso sin tratar. Además, el tratamiento con MAE moduló la composición taxonómica bacteriana mostrando un perfil similar al grupo no obeso. Estos resultados se asociaron directamente con una reducción de la endotoxemia (LPS), mejora del estado inflamatorio hepático (reducción IL-6) y lipídico (reducción de COX-2 y p38MAPK), y una disminución significativa de los depósitos de grasa (aumento de UCP-1) y del perfil glucídico en ratones obesos tratados con MAE. Igualmente, la evaluación histológica reveló que MAE bajó significativamente la hipertrofia adipocitaria y la esteatosis hepática. Por último, el tratamiento también alivió el estrés oxidativo disminuyendo la NADPH-oxidasa endotelial y los TBARS en hígado.

Conclusiones. La restauración de la microbiota intestinal ejercida por el tratamiento con MAE se asocia a una efecto antiinflamatorio y una reducción de la adipogénesis. Estos resultados ponen de manifiesto el posible uso de este extracto como estrategia terapéutica en la obesidad.

P23. Efectos de la tigeciclina en el cáncer colorrectal asociado a obesidad: impacto en la disbiosis. Ruiz Malagón AJ¹, Molina Tijeras JA¹, Rodríguez Sojo MJ¹, García García J¹, Hidalgo García L¹, Díez Echave P¹, López Escáñez L¹, Rodríguez Cabezas ME¹, Rodríguez Nogales A¹, Marchal Corrales JA², Gálvez Peralta J^{1,3}. ¹Departamento de Farmacología. Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada, Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. Granada), Granada. ²Departamento de Anatomía Humana y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada. ³Centro de Inves-

Introducción. La obesidad es un factor de riesgo para el cáncer colorrectal (CCR), patología caracterizada por una disbiosis intestinal. Este estudio evalúa el efecto de la tigeciclina, un antibiótico con propiedades antitumorales, en un modelo experimental de obesidad asociada a CCR (OAC), valorando su impacto sobre el microbioma.

Metodología. La OAC se indujo en ratones obesos C57Bl/6 alimentados con una dieta rica en grasa (HFD) mediante la administración de azoximetano seguida de tres ciclos de sulfato de dextrano en el agua de bebida. Los grupos experimentales, en función de la dieta y el tratamiento, fueron: dieta estándar (SD), HFD y HFD+tigeciclina (25 mg/kg/día durante las últimas 7 semanas). El daño tumoral se evaluó mediante el índice de actividad de la enfermedad (DAI) y colonoscopia. Tras el sacrificio se analizó la carga tumoral y se cogieron muestras de colon y grasa para su análisis mediante RT-qPCR, citometría, histología y Western-Blot. Por último, se secuenció la microbiota fecal con Illumina MiSeq.

Resultados. El desarrollo de CCR en ratones obesos HFD fue más grave que en los ratones del grupo SD, ya que presentaron un mayor valor de DAI y de carga tumoral. La tigeciclina consiguió reducir el número y el tamaño de estos tumores. El estudio histológico mostró menor número de lesiones de tipo adenocarcinoma, así como una menor invasión, en los ratones tratados. Este efecto se asoció con menores niveles de ki67, de proliferación celular (Stat3, Akt y β -catenin) y de marcadores pro-inflamatorios. La OAC resultó en una alteración de la microbiota intestinal y el tratamiento con tigeciclina derivó en un incremento de géneros bacterianos que atenúan el proceso tumoral como *Akkermansia* o *Parabacteroides*.

Conclusiones. La tigeciclina atenúa el proceso de tumorigénesis en un modelo experimental de obesidad asociada a CCR, mediante la modulación de la microbiota e interfiriendo en la comunicación grasa-tumor.

P24. La suplementación con aceite de oliva durante gestación/lactancia modifica la composición de la microbiota. Zhan-Dai S¹, Grases-Pintó B², Lamuela-Raventós RM³, Vallverdú-Queralt A³, Pérez-Cano FJ², Rodríguez-Lagunas MJ². ¹Departament de Bioquímica i Fisiologia. Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona, Barcelona. ²Departament de Bioquímica i Fisiologia. Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona, Barcelona. Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA-UB), Barcelona. ³Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA-UB), Barcelona. Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia. Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, UB, Barcelona. CIBER Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Institute of Health Carlos III, Madrid.

Introducción. La alimentación durante la gestación y lactancia puede afectar a la composición de la leche materna e influir en la salud de la descendencia. El aceite de oliva virgen extra (AOVE) es la principal fuente lipídica de la dieta mediterránea, con beneficios antioxidantes y antiinflamatorios.

Metodología. La suplementación diaria a ratas de AOVE durante la gestación y la lactancia es capaz de promover la presencia de sus metabolitos en plasma y leche y transmitirlos a la descendencia, pero se desconoce el papel de la microbiota en dicha transmisión. El objetivo de este estudio es establecer el efecto de la suplementación de AOVE durante gestación y lactancia sobre la composición de la microbiota materna en diferentes compartimentos relacionados con la ruta enteromamaria. Como grupos control se usaron ratas administradas con 10 mL/kg de aceite refinado (CO) o agua (REF). Se recogieron muestras de leche, contenido de intestino delgado y de ciego al final de la lactancia. Se estudió la composición de la microbiota en los 3 compartimentos mediante secuenciación masiva del gen ARN ribosomal 16S.

Resultados. La comparación de la microbiota entre compartimentos (leche, intestino delgado y ciego) mostró tres patrones diferenciales. La suplementación con AOVE en las madres durante los 21 días de gestación y 21 días de lactancia modificó ligeramente la composición de la microbiota a nivel intestinal mientras que no se observaron cambios en la leche. Provocó una menor presencia de la familia *Erysipelotrichaceae* en el contenido de intestino delgado, mientras que en el contenido cecal la abundancia de la familia *Lactobacillaceae* disminuyó y la de *Anaerovoracaceae* y *Prevotellaceae* aumentó por efecto del AOVE.

Conclusiones. La suplementación de AOVE durante la gestación y lactancia muestra un leve impacto en la microbiota materna a nivel intestinal, sin embargo no impacta en la de la leche.

P25. Efectos de *Limosilactobacillus fermentum* en un modelo humanizado de obesidad en ratones gnotobióticos. López-Escáñez L¹, Ruiz-Malagón AJ¹, Rodríguez-Sojo MJ¹, Hidalgo-García L¹, Díez-Echave P¹, Molina-Tijeras JA¹, Rodríguez-Cabezas ME¹, Rodríguez-Nogales A¹, Gálvez J². ¹Departamento de Farmacología. Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada. Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, IBS. Granada. ²CIBEREHD, Departamento de Farmacología. Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, IBS. Granada.

Introducción. La obesidad es una de las enfermedades más prevalentes de este siglo, siendo el microbioma intestinal un factor clave. Este estudio evaluó el efecto del probiótico *Limosilactobacillus fermentum* CEC5716 (LF) en un modelo de obesidad inducido por una dieta rica en grasa en un modelo humanizado de ratones gnotobióticos.

Metodología. Ratones machos C57BL/6J axénicos inoculados con microbiota fecal de pacientes obesos (FMTO) y normopeso (FMTL) y alimentados con una dieta rica en grasa fueron divididos en 4 grupos experimentales: FMTO, FMTO tratado con LF, FMTL y FMTL tratado con LF. La inoculación de las heces de pacientes normopeso y obesos a los ratones se realizó durante dos semanas, y los grupos fueron tratados diariamente con LF (10⁹ UFC). Durante el experimento se realizó un seguimiento del peso corporal e ingesta de comida. En el sacrificio, se tomaron muestras de hígado y grasa para análisis por citometría de flujo de determinadas poblaciones inmunitarias asociadas con el proceso inflamatorio asociado a obesidad.

Resultados. La FMTO produjo un aumento del peso corporal en comparación con la FMTL, con incremento de la cantidad de grasa abdominal y epididimal acumulada. Por otro lado, en el grupo FMTL se observó una reducción de células proinflamatorias, como macrófagos y células dendríticas, así como de células encargadas de la resolución de la inflamación como las células Treg. Además, los grupos que recibieron LF redujeron el impacto de la dieta rica en grasa respecto a los grupos no tratados.

Conclusiones. La administración de *Lactobacillus fermentum* tuvo un impacto beneficioso en ratones gnotobióticos trasplantados con microbiota obesogénica y sometidos a obesidad experimental.

P26. Impacto inmunológico de la suplementación simbiótica en ratas embarazadas y lactantes. Sáez Fuertes L¹, Rio Aige K¹, Grases Pintó B¹, Castell Escuer M¹, Collado Amores MC², Rodríguez-Lagunas MJ¹, Pérez Cano FJ¹. ¹Departamento de Bioquímica y Fisiología. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universitat de Barcelona. Institut de Investigació en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA-UB), Barcelona. ²Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos.

Introducción. La dieta juega un papel fundamental para mantener la salud. Durante la gestación y lactancia una alimentación saludable contribuye al desarrollo de la descendencia. Además, la inclusión de probióticos, prebióticos y simbióticos potencia el sistema inmunitario de las madres gestantes y lactantes y de los neonatos.

Metodología. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la administración de un simbiótico durante la gestación y la lactancia sobre el sistema inmunitario de las madres.

Se administraron diariamente el simbiótico (SYN) o suero (REF) a ratas gestantes y lactantes desde el día del cruce hasta el destete. Los cambios en el peso corporal de los animales y el consumo de agua y alimento fueron monitorizados diariamente. Se recogieron muestras fecales semanalmente durante el embarazo (21 días) y la lactancia (21 días), y se recolectaron muestras de sangre, leche de diferentes tejidos y compartimentos al final

de la lactancia para evaluar el efecto de la suplementación en los niveles del sistema inmunológico.

Resultados. El perfil de inmunoglobulinas (Igs) plasmáticas y de la leche de las madres que han sido suplementadas se ve modificado, mientras que los niveles fecales de sIgA aumentan al final de la lactancia. A nivel intestinal, la suplementación simbiótica afecta a la microbiota cecal e induce la expresión de genes que fortalecen la barrera intestinal.

Conclusiones. La administración del simbiótico durante el embarazo y lactancia influye en el sistema inmunológico de la madre; mejora la composición de la leche materna y regula las propiedades inmunológicas a nivel sistémico, la vez que mejora el funcionamiento del tracto gastrointestinal y facilita la absorción de nutrientes.

MICROBIOLOGÍA - VETERINARIA. SESIÓN 1

P27. Activación del GALT mediante el uso de probióticos vivos microencapsulados. Rosas Val P¹, Brotons Cantó A², Irache Garreta JM³, Gamazo de la Rasilla C¹. ¹Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad de Navarra. Pamplona. ²Nucaps Nanotechnology S.L. ³Departamento de Química y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Navarra. Pamplona.

Introducción. La disbiosis es uno de los factores que determina un descenso en la eficacia de las vacunas. En este contexto, los probióticos podrían ejercer un efecto beneficioso al regular la microbiota, y en algunos casos, modular la respuesta inmunitaria mediante activación del GALT.

Metodología. El desarrollo industrial de probióticos se enfrenta a retos como la pérdida de viabilidad en el proceso de fabricación, almacenamiento, e incluso a lo largo del tracto gastrointestinal.

Entre los microorganismos probióticos se encuentran los *Lactobacillus spp.*, con un amplio historial de uso. Además, el descubrimiento de nuevas bacterias, como *Akkermansia muciniphila* con prometedores efectos inmunomoduladores permite ampliar el campo de la probiótica.

En este trabajo se seleccionaron dos cepas potencialmente inmunomoduladoras (*L. rhamnosus* y *A. muciniphila*) para su encapsulación. Se estudió la eficacia de la encapsulación y las principales características de las micropartículas (tamaño, distribución y morfología).

Ambos probióticos se microencapsularon basándose en el principio de desolvatación. Para ello, se generaron los cultivos de probióticos y se eliminó el caldo mediante centrifugación. Los probióticos se añadieron sobre un volumen específico de caseinato de sodio. A continuación, se añadió una solución de quitosano formándose las micropartículas, que se secaron mediante atomización y el producto final fue caracterizado.

Resultados. El producto desarrollado se presenta como un polvo blanco con buenas propiedades reológicas. Las partículas, de forma redondeada, presentaban un tamaño aproximado de 14 µm y mantenían la viabilidad de las bacterias a lo largo del proceso (> log 7 UFC/g).

Conclusiones. Se han encapsulado con éxito dos cepas bacterianas inmunomoduladoras, manteniendo su viabilidad y concentración en el producto final. El objetivo final es llevarlas de forma segura al GALT, situado en el intestino grueso, donde podrían activar el sistema inmunitario innato.

P28. Beneficios de combinar fructooligosacáridos de cadena corta y *Saccharomyces cerevisiae* en lechones desafiados con ETEC F4⁺. Ferreres-Serafini L¹, Castillejos-Velázquez L¹, Martín M², Le Bourgot C³, Martín-Orúe SM¹. ¹*Servicio de Nutrición y Bienestar Animal. Departamento de Ciencia Animal y de los Alimentos. Universitat Autònoma de Barcelona.* ²*Departamento de Sanidad y Anatomía Animal. Universitat Autònoma de Barcelona.* ³*Tereos. R&D. France.*

Introducción. Uno de los principales desafíos de la industria porcina hoy en día es reducir el uso metafláctico de antibióticos. Diferentes probióticos y prebióticos han mostrado eficacia previniendo y resolviendo infecciones digestivas en el destete, uno de los periodos más críticos del ciclo productivo.

Material. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar el efecto de la suplementación de fructooligosacáridos de cadena corta (scFOS) combinados o no con *Saccharomyces cerevisiae* Sc 47, en lechones destetados desafiados oralmente con *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC) F4⁺. Un total de 96 lechones fueron asignados a cuatro dietas experimentales: dieta control; suplementada con scFOS (5 g/kg Profeed®); *S. cerevisiae* Sc 47 (1 g/kg Actisaf® Sc 47 HR+); o ambos, como posible combinación simbiótica. Los parámetros estudiados incluyeron signos clínicos, recuentos de *E. coli* F4⁺ mediante qPCR, recuentos microbiológicos en placa (EHEC), actividad fermentativa, biomarcadores inflamatorios sanguíneos (Pig-MAP y TNF-α) e histomorfología ileal.

Resultados. La adición de scFOS y/o *S. cerevisiae* se asoció con reducciones en la incidencia de diarrea tras el desafío y con recuentos más bajos de EHEC a lo largo del intestino. Los resultados obtenidos sugieren que los scFOS actuarían principalmente modulando de forma beneficiosa el ecosistema intestinal, con mayores recuentos de lactobacilos, mientras que *S. cerevisiae* ejercería su acción mejorando la respuesta del animal frente al patógeno, como apunta el mayor número de linfocitos intraepiteliales registrados a nivel ileal. La combinación simbiótica de ambos se beneficiaría de modos de acción complementarios y de un hipotético fenómeno sinérgico de alimentación cruzada levadura-bacterias ácido lácticas en el intestino delgado.

Conclusiones. En conclusión, nuestros resultados sugieren que la suplementación con scFOS o *Saccharomyces cerevisiae* Sc

47, en los piensos post-destete, puede ser eficaz para combatir la colibacilosis, siendo la combinación de ambas estrategias especialmente beneficiosa en granjas con bajas condiciones sanitarias y alta prevalencia de patógenos.

P29. Evidencias *in silico* de las características multifuncionales de *Lactiplantibacillus pentosus* LPG1, fermento natural aislado de biofilms de aceitunas de mesa. López García E¹, Benítez Cabello A¹, Ramiro García J¹, Ladero V², Arroyo López FN¹. ¹*Instituto de la Grasa (CSIC).* ²*Instituto de Productos Lácteos de Asturias (CSIC).*

Introducción. En los últimos años se ha incrementado el interés por obtener bacterias probióticas de origen vegetal. Las aceitunas de mesa han emergido como una alternativa a los productos lácteos como portadoras de microorganismos beneficiosos a los consumidores. Son BAL las encargadas de llevar a cabo la fermentación de este producto.

Metodología. Se llevó a cabo la secuenciación mediante Illumina y PacBio de la cepa *Lactiplantibacillus pentosus* LPG1 aislada de la superficie de aceitunas durante la fermentación. Se realizó un ensamblaje de las lecturas y una posterior anotación del genoma. Mediante programas específicos se evaluó su seguridad, mobiloma, así como su potencial probiótico y tecnológico. Además, se realizó un estudio del pan-genoma del género *L. pentosus*.

Resultados. Debido al ensamblaje híbrido realizado se pudo cerrar por completo el genoma de la cepa LPG1 con un tamaño de 3,62 Mb, además de dos plásmidos que acompañan al cromosoma. Este hecho da una idea de la versatilidad ecológica que tiene el género de *L. pentosus*. No se detectó ningún gen involucrado en la resistencia a antibióticos o antimicrobianos. Por otro lado, se hallaron numerosos genes implicados en la actividad probiótica de la cepa, como pueden ser genes involucrados en la respuesta al estrés ácido, resistencia a sales biliares, adhesión, producción de exopolisacáridos, síntesis de bacteriocinas o producción de ácido fólico.

Conclusiones. Análisis bioinformático de la cepa LPG1 ha revelado la presencia de una gran cantidad de genes con características multifuncionales, además de demostrar la seguridad alimentaria de la cepa, que puede ser usada como un probiótico de origen vegetal.

P30. Towards the isolation of more robust next generation probiotics: the first aerotolerant *Bifidobacterium bifidum* strain? Marcos-Fernández R, Blanco-Míguez A, Ruiz L, Margolles A, Ruas-Madiedo P, Sánchez B. *IPLA-CSIC.*

Introduction. One of the main challenges for exploiting the potential of next generation probiotics is their inclusion

into functional foods, which is hampered by extreme oxygen sensitivity. This is an unmet technological problem of human bifidobacteria. *B. bifidum* species exhibit one of the lowest resistance to oxygen among human bifidobacteria.

Methodology. The strain *B. bifidum* 60003 was generated after random mutagenesis from an intestinal isolate. Genome sequencing, gene expression and pathways enrichment of differentially expressed genes were analysed. Survival of *B. bifidum* strains in fermented milks and under technological stresses were tested in order to know the suitability of the strain to be used in functional foods.

Results. The strain *B. bifidum* 60003 has the ability to form colonies on the surface of agar plates under aerobic conditions, a weird phenotype that to our knowledge has never been observed in *B. bifidum*. The strain 60003 incorporates 26 single nucleotide polymorphisms that activate the expression of native oxidative defence mechanisms such as the alkyl hydroxylperoxide reductase, the glycolytic pathway and several genes coding for enzymes involved in redox reactions. We studied the survival and metabolic activity in milk for 28 days and its performance under freezing and lyophilization conditions. The activation of stress response mechanisms could be the reason of the improved technological performance of *B. bifidum* 60003.

Conclusions. Technological performance of strain 60003 was better than other non-aerotolerant *B. bifidum* strains. Molecular mechanisms activated in this bacterium after our technological approach are undoubtedly potential biotechnological targets for the isolation and generation of aerotolerant next generation probiotics. Our methodology opens the way to develop fermented milk products containing live *B. bifidum* or other representative bifidobacterial species inhabiting the human gut.

P31. La fibra dietética previene la disfunción vascular en ratones con lupus inducido por activación TLR-7. Moleón Moya J¹, González Correa C¹, Miñano Meneres S¹, Robles Vera I¹, Barranco Moyano AM¹, Gómez Guzmán M¹, Sánchez Santos M¹, Jiménez Moleón R², Romero Pérez M¹, Duarte Pérez J². ¹Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia y Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM). ²Ciber de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

Introducción. El objetivo fue estudiar si el consumo de fibras prebióticas mejora la función del endotelio vascular en el modelo lupus inducido por activación de “Toll-Like Receptor” (TLR)-7 y el papel de los Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC) en el efecto protector.

Metodología. Se utilizaron ratones hembra BALB/c que se dividieron aleatoriamente en 6 grupos: 1) control (CTR), 2) lúpico (IMQ), 3) lúpico con dieta rica en almidón resistente (IMQ-RS), 4) lúpico tratado con fructanos de tipo inulina (p.o.)

(IMQ-ITF), 5) lúpico tratado con acetato (p.o) (IMQ-ACE), y 6) lúpico tratado con butirato (p.o.) (IMQ-BUT), durante 8 semanas. A los grupos IMQ se les indujo el lupus por la administración tóptica del agonista TLR7 imiquimod.

Resultados. El IMQ provocó un estado de autoinmunidad (esplenomegalia, hepatomegalia y aumento de los niveles plasmáticos de anti-ds-DNA), redujo la relajación aórtica dependiente de endotelio inducida por acetilcolina, aumentó la producción vascular de radicales libres de oxígeno (ROS), la infiltración vascular de linfocitos Th17 y aumentó la presión arterial (PA). El IMQ redujo la diversidad del microbiota intestinal, disminuyó la relación Firmicutes/Bacteroidetes, pero no modificó la proporción de bacterias productoras de AGCC. El consumo de RS e ITF aumentó la abundancia de bacterias productoras de AGCC, redujo la proporción de linfocitos Th17 en los nódulos linfáticos mesentéricos y en la aorta y la producción vascular de ROS, mejoró la respuesta relajante dependiente de endotelio y previno el aumento de PA. El consumo de ACE o BUT mejoró la función endotelial y la PA. La inoculación de microbiota lúpica a ratones gnotobióticos transfirió el fenotipo vascular y el consumo de ACE o BUT previno esta transferencia.

Conclusiones. Las fibras dietéticas mejoran la disfunción vascular asociada al lupus mediante la regulación de la producción de linfocitos Th7 inducida por la producción bacteriana de AGCC.

P32. Shifting pattern of gut microbiota in pregnant women two decades apart. Selma-Royo M¹, Rautava S², Oksanen T³, Collado MC¹, Isolauri E³. ¹Institute of Agrochemistry and Food Technology-National Research Council (IATA-11 CSIC). Burjassot, Valencia. ²Department of Pediatrics. University of Helsinki and New Children's Hospital. Helsinki University Hospital. Helsinki, Finland. ³Department of Paediatrics and Adolescent Medicine. Turku University Hospital. Turku, Finland.

Introduction. Past decades have witnessed a decrease in environmental biodiversity. We hypothesized a similar decrease in indigenous gut microbiota diversity, which would coincide with the obesity epidemic. We address here the evolution of the gut microenvironment in women pregnant in 1997, 2007 and 2017.

Methodology. Altogether 124 pregnant women (41 overweight and matched 83 normal weight) from three time periods (1997, 2007 and 2017) were included in the study. The gut microbiota composition was assessed by 16S rRNA sequencing from faecal samples obtained at 32 weeks of gestation. Microbial activity was determined by short chain fatty acid (SCFA) profiles by gas chromatography mass spectrometry.

Results. Distinct gut microbiota profiles were detected in pregnant women from 1997, 2007 and 2017. The women pregnant in 1997 exhibited significantly higher microbiota richness and diversity as compared to the pregnant women from 2007

and 2017. The total concentration of faecal SCFAs was significantly higher in the pregnant women in 1997 compared to those in 2007 and 2017. Significant differences in gut microbiota composition between normal weight and overweight women was manifest in 1997 but not in 2007 or 2017.

Conclusions. The decrease in intestinal microbiota richness and diversity over time is in parallel with the complex decline in biodiversity in our natural surroundings. It appears that the gut microbiota of pregnant women has changed over time to a composition typical for overweight individuals.

P33. La implementación de una dieta mediterránea en individuos vulnerables modula su microbiota intestinal. González S¹, Zapico A², Ruiz-Saavedra S³, Arboleya S⁴, Salazar N³, Reyes-Gavilán CG³, Gueimonde M³. ¹Facultad Medicina. Universidad de Oviedo. ²Facultad Medicina. Universidad de Oviedo. ISPA. ³IPLA-CSIC. ⁴IPLA-CSIC. ISPA.

Introducción. El consumo de alimentos procesados y ultra procesados, relacionado con diversas patologías, es predominante en colectivos socioeconómicamente vulnerables, los cuales no tienen acceso a productos frescos característicos de la dieta mediterránea (DM).

Objetivo. Determinar la influencia de una intervención dietética de tipo mediterráneo sobre el perfil microbiano en sujetos receptores de ayudas alimentarias de la Cruz Roja de Asturias.

Metodología. Se realizó una intervención educacional y dietética, de un mes de duración, en 17 adultos sin patologías declaradas mediante la administración de menús ajustados a las recomendaciones dietéticas y la ayuda económica para la compra de alimentos perecederos. La ingesta se recogió mediante 3 recordatorios de 24 horas (no consecutivos) y los individuos se clasificaron en base al cuestionario de PREvención con dieta mediterránea (PREDIMED) en función de los criterios mejorados tras la intervención (≤ 2 o ≥ 3 variables). Para la conversión de alimentos a nutrientes se utilizaron distintas tablas de composición de alimentos. La caracterización de la microbiota y perfil de ácidos grasos de cadena corta fecales se realizó mediante la secuenciación del gen ARNr 16S y cromatografía de gases.

Resultados. Tras la intervención el 35% de la muestra mejoró ≥ 3 variables PREDIMED, aumentó un 75% el consumo de verduras y redujo la ingesta de carnes procesadas, disminuyendo además la abundancia relativa de *Actinomycetota*, *Bifidobacteriaceae* y *Coriobacteriaceae* (27 a 17%, 12 a 7% y 9 a 5%). En el resto de la muestra se incrementó *Bacillota* (hasta 61%) y se redujo *Prevotellaceae* y el ácido caproico.

Conclusiones. Tras una intervención educacional dietética, aquellos sujetos que más modificaron sus hábitos aumentaron la ingesta de verduras, redujeron la de carnes procesadas y presentaron modificaciones en el perfil microbiano, poniendo de manifiesto el potencial de la DM como moduladora de la microbiota intestinal.

P34. Servicio de caracterización *in vitro* para cepas bacterianas potencialmente probióticas. Valdés Varela L¹, Romanos Herrero P¹, Fratebianchi de la Parra D¹, Romo Hualde A², Milagro Yoldi F², Aranaz Oroz P², Virto Resano R¹. ¹CNTA. ²UNAV.

Introducción. Aunque es sobradamente conocido el papel positivo sobre la salud de géneros bacterianos pertenecientes a la familia de las bacterias lácticas y de las bifidobacterias, la literatura científica indica que otros géneros y especies bacterianas podrían postularse como futuros candidatos.

Metodología. Por otro lado, y aunque se debe demostrar el efecto saludable que una bacteria potencialmente probiótica ejerce sobre el huésped utilizando estudios de intervención nutricional en humanos, realizarlos exige garantías de inocuidad del alimento/nutraceutico a testar, así como un elevado coste. Es por ello que, previamente a la realización de estos estudios, es deseable contar con información que indique que la bacteria a utilizar en el nutraceutico/alimento puede conferir el efecto positivo buscado. Conseguir esta información es muchas veces complicado, puesto que, o bien las metodologías de los artículos científicos no son comparables entre sí (resultados dispares) o, el resultado es dependiente de cepa y la información no es extrapolable a la cepa ingredientes del alimento/nutraceutico. Como respuesta a esta dificultad, CNTA lleva 3 años trabajando en colaboración con la Universidad de Navarra en la puesta a punto de un Servicio de Caracterización Probiótica *in vitro*.

Resultados. Este servicio está constituido por un set de pruebas “sencillas” que permiten cuantificar la aptitud funcional de una cepa bacteriana. Está dividido en dos grupos de pruebas: pruebas de obligado cumplimiento (capacidad para su cultivo y producción a nivel industrial y sensibilidad a antibióticos) y pruebas de evaluación funcional. Este segundo grupo de pruebas se divide en distintas escalas de ensayos: ensayos en poyata, ensayos en cultivo celular, ensayos utilizando el modelo del nemátodo *Caenorhabditis elegans* y modelos animales. CNTA (en colaboración con UNAV) ha revisado la bibliografía, y ha establecido una metodología consensuada y definida que permite comparar resultados y seleccionar aquellas bacterias con mayor potencial probiótico.

Conclusiones. El set de pruebas que constituye el servicio permite incrementar las garantías de éxito de un alimento/nutraceutico en el estudio de intervención nutricional en humanos necesario para poder comercializar el nutraceutico o alimento.

P35. Microbioma y mediadores de inflamación intestinal en el síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias. Castro AM¹, Sabater C¹, Navarro S², Sariego L¹, Gutiérrez-Díaz I¹, Carbajal I³, García Á⁴, Rodríguez S⁵, Pérez-Solís D⁵, Molinos-Noriella C⁶, Jiménez-Treviño S⁷, Claver-Monzón A⁸, Coronel-Rodríguez

C⁹, Espín-Jaime B¹⁰, Domínguez-Ortega G¹¹, Margolles A¹, Delgado S¹, Díaz JJ⁷. 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 Vallobín-La Florida. Asturias. ⁵Area de Pediatría. Hospital Universitario San Agustín. Avilés-Asturias. ⁶Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón-Asturias. ⁷Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Asturias. ⁸Hospital Universitario Quirón Dexeus. Barcelona. ⁹Pediatría. Centro de Salud Amante Laffón. Sevilla. ¹⁰Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ¹¹Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid.

Introducción. El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias (FPIES) es un cuadro grave de alergia no mediada por inmunoglobulina E, de aparición retardada, con sintomatología fundamentalmente digestiva. Para caracterizarlo en mayor profundidad, en este estudio, se evaluó el microbioma e inflamoma intestinal de casos FPIES inducidos por leche de vaca.

Metodología. Se reclutaron pacientes diagnosticados con FPIES causado por proteínas de leche de vaca en diferentes hospitales de España. Se recogieron muestras de heces y se realizó un análisis del microbioma intestinal por secuenciación shotgun, y de calprotectina y factores inmunitarios mediante ELISA y sistema multiplex. Los resultados se compararon con los obtenidos en grupo control sano de similar edad, reclutados durante el mismo período.

Resultados. Se detectó por metagenómica una mayor abundancia de bifidobacterias en controles sanos frente a pacientes con FPIES. En estos últimos, destacó la mayor frecuencia de secuencias de enterobacterias, concretamente de genes de *Escherichia coli*. Se observó una menor excreción fecal de factores antiinflamatorios en pacientes respecto a controles y niveles superiores de calprotectina fecal.

Conclusiones. En este estudio se han identificado biomarcadores fecales potenciales que pudieran ser de utilidad para facilitar el diagnóstico y predecir de forma temprana la inmunopatología de FPIES.

P36. Regulación de vías de señalización de TFF3 por vesículas de *E. coli* probióticas y comensales. Olivo-Martínez Y, Martínez-Ruiz S, Badía J, Baldoma L. *Secció de Bioquímica i Biologia Molecular, Departament de Bioquímica i Fisiologia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona, Barcelona. Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD). Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB).*

Introducción. TFF3, secretado por células caliciformes, favorece la protección y reparación de la barrera epitelial intestinal. Nuestro grupo ha demostrado que las vesículas de membrana (MVs) del probiótico *E. coli* Nissle 1917 (EcN) y el comensal EcoR12 inducen cambios en la expresión de TFF3, y de sus reguladores TLR2, miR-7-5p.

Metodología. El objetivo fue evaluar la implicación de las vías de señalización de TLR2 y PI3K/Akt en la regulación de miR-7-5p y TFF3 por MVs de EcN y EcoR12 en células LS174T. Para ello, las células fueron pretratadas con el inhibidor de PI3K, LY294002 (5 µM) o el inhibidor de TLR2, C29 (50 µM) y después estimuladas con las MVs de EcN o EcoR12. Los inhibidores se mantuvieron hasta el final del experimento. Tras 6-horas de estimulación, se evaluó la expresión de TFF3 y miR-7-5p por RT-qPCR y la proteína TFF3 secretada por ELISA. La viabilidad y migración celular se analizaron por ensayos de MTT y cicatrización de herida, respectivamente.

Resultados. En células estimuladas con MVs de EcN, los inhibidores C29 y LY294002 bloquearon la inducción de TFF3 e incrementaron la expresión de miR-7-5p. Por el contrario, no se observaron cambios significativos en la expresión de ambos marcadores en células estimuladas con MVs de EcoR12 en ausencia y presencias de los inhibidores. Los niveles de mRNA de TFF3 correlacionaron con los niveles de proteína secretada. Las MVs de ambas cepas estimularon la migración de LS174T sin modificar la tasa de proliferación.

Conclusiones. Estos resultados demuestran la regulación diferencial de TFF3 y miR-7-5p por MVs de EcN y EcoR12. Las MVs del probiótico activan TLR2 y la vía de PI3K/Akt con una consecuente inhibición de miR-7-5p. Las MVs del comensal EcoR12 activan miR-7-5p por una vía independiente de TLR2, no identificada. Las MVs de ambas cepas promueven la reparación de heridas por mecanismos independientes de TFF3.

P37. Estrategias simbióticas para la mejora de la salud intestinal en perros. Montserrat-Malagarriga M¹, Castillejos-Velázquez L¹, Salas A², Torre C², Martín-Orúe SM¹. ¹Universitat Autònoma de Barcelona. ²Affinity Petcare.

Introducción. Prebióticos, probióticos o plasma porcino han demostrado modular positivamente la microbiota intestinal. En este estudio evaluamos dos estrategias simbióticas en perros Beagle.

Material. Se utilizaron 12 animales en un diseño *crossover* (3 x 3) con 3 dietas: una dieta control (CON), una dieta enriquecida en fibra dietética y un probiótico (SYN) y la dieta anterior con plasma porcino añadido (NUT). Cada periodo duró 7 semanas, con un balance de digestibilidad y un muestreo de heces y sangre la última semana. Se analizaron los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), las IgA en heces, el microbioma fecal (16S rRNA), la bioquímica sanguínea, las poblaciones linfocitarias CD4 y CD8 y la actividad fagocítica.

Resultados. La digestibilidad de la materia orgánica y de la energía se redujo ligeramente en las dos dietas suplementadas, con mayores concentraciones fecales de AGCC y menores de ácidos grasos de cadena ramificada (AGCR). No se observaron cambios en la diversidad alfa de la microbiota intestinal, pero sí en las distancias Bray-Curtis. Las dietas suplementadas mostraron cambios taxonómicos positivos con mayores abundancias de *Tyzzereella*, *Faecalibacterium prausnitzii* o de *Phocaeicola plebeius*, así como reducciones en *Prevotella copri* o *Bacteroides sp.* En relación a la respuesta inmune, se observó una mayor concentración de las IgA fecales ($P = 0,07$), sin cambios en la fórmula leucocitaria ni en las poblaciones CD4 y CD8. La dieta SYN, mostró mayores contajes de leucocitos, particularmente linfocitos y neutrófilos. La intensidad de la actividad fagocítica mostró una interacción dieta x periodo ($P = 0,07$) sugerente de un impacto positivo a medio-largo plazo de las dietas suplementadas.

Conclusiones. La inclusión de fibras y probióticos demostraron modular la microbiota intestinal con efectos positivos sobre la respuesta inmune. La adición de plasma porcino en la dieta NUT no mostró beneficios añadidos sobre la dieta SYN en los parámetros analizados.

MICROBIOLOGÍA - VETERINARIA. SESIÓN 2

P38. Proceso de desarrollo de probióticos y postbióticos para el control y prevención de la diabetes. Oneca Agurruza M¹, Ayo Martínez J¹, Martín Ramírez J¹, Yavorov D², Barajas Vélez MA³, Encío Martínez IJ³, Araña Ciordia M³, Milagro FI⁴, Aranaz P⁵, Moreno MJ⁶, González CJ⁷. ¹Genbioma Aplicaciones SL. ²Genbioma Aplicaciones SL; University of Navarra, Fac Pharm & Nutr, Dept Nutr Food Sci & Physiol, Pamplona. University of Navarra, Center for Nutrition Research, Pamplona. ³Área de Bioquímica, Dpto. Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra. ⁴University of Navarra, Fac Pharm & Nutr, Dept Nutr Food Sci & Physiol, Pamplona. University of Navarra, Center for Nutrition Research, Pamplona. Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona. ⁵University of Navarra, Center for Nutrition Research, Pamplona. Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona. ⁶University of Navarra, Center for Nutrition Research, Pamplona. Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁷University of Navarra, Center for Nutrition Research, Pamplona.

Introducción/objetivos. La prediabetes es una condición metabólica reversible con cambios en el estilo de vida que no han tenido éxito como prevención de la diabetes tipo 2 (DT2). El tratamiento de la DT2 incluye promover hábitos saludables y medicamentos, generalmente con efectos adversos. Estos desórdenes metabólicos son un problema de salud mundial y

están asociados a una disbiosis en la microbiota intestinal (MI). Comprender y modular la MI puede ser una herramienta con potencial para retrasar la aparición de enfermedades crónicas. Los probióticos y posbióticos pueden modularla. El objetivo del proyecto se centra en el desarrollo de nuevas fórmulas nutricionales que ayuden a regular a largo plazo la glucemia, y así prevenir y tratar la diabetes.

Metodología. Genbioma ha realizado estudios de seguridad de su cepa probiótica pA1c[®] y llevado a cabo su fermentación industrial y la inactivación térmica para conseguir el postbiótico (pA1c[®]HI). La metodología para la demostración del efecto en salud se ha efectuado mediante cribados con *C. elegans*, estudios preclínicos en modelos murinos y ensayos piloto al igual que en ensayos clínicos en humanos.

Resultados. Se ha desarrollado un proceso de producción industrial rentable y reproducible de la cepa pA1c[®]. Los estudios en *C. elegans*, con cepa salvaje y mutantes, han mostrado el efecto normoglucemiante sobre el metabolismo glucídico y el mecanismo de acción del probiótico, que actúa a nivel de la vía de señalización de la insulina. En estudios murinos se ha comprobado el efecto en modelo de roedor y los posibles mecanismos de acción del probiótico. En ensayos piloto y clínico se va a proceder al estudio de la acción del probiótico y del postbiótico en voluntarios prediabéticos así como en pacientes con DT2.

Conclusiones. Genbioma ha desarrollado un plan estratégico para conseguir una herramienta potencial para el control de la glucemia que permitirá prevenir y controlar la diabetes, a partir de la cepa probiótica pA1c[®] y su postbiótico correspondiente, pA1c[®]HI.

P39. Efecto de vesículas de E. coli probióticas y comensales en un modelo de infección por rotavirus. Martínez-Ruiz S¹, Saez-Fuertes L², Olivo-Martínez Y¹, Cordero C¹, Rodríguez-Lagunas MJ², Pérez-Cano FJ², Badia J¹, Baldomà L¹. ¹Departament de Bioquímica i Fisiologia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona. Institut de Biomedicina de la UB (IBUB). Institut de Recerca Sant Joan de Déu (SJD), Barcelona. ²Departament de Bioquímica i Fisiologia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona. Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA-UB), Barcelona.

Introducción. Ensayos de infección por rotavirus en humanos y preclínicos demostraron la efectividad del probiótico *E.coli* Nissle 1917 (EcN) en la prevención de la diarrea. Estudios previos indican que vesículas extracelulares (EVs) del probiótico y cepas comensales mejoran la respuesta inflamatoria y la integridad de barrera en modelos celulares de infección.

Metodología. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la capacidad de las EVs del probiótico EcN y de la cepa comensal ECOR12 para paliar la diarrea inducida por infección por rotavirus en un modelo de rata lactante. Para ello, se administró a las

crías desde el segundo día de vida con dosis equivalentes de EVs de EcN o EcoR12 por sonda orogástrica. La inoculación con el rotavirus se realizó el quinto día, manteniendo un grupo control no tratado con EVs. Se monitorizó el peso de los animales y la clínica de las heces diariamente. Se obtuvieron muestras, a día 8 (periodo de diarrea) y a día 16 (evolución de respuesta inmunitaria). La cuantificación de virus en heces se realizó por ELISA y la de inmunoglobulinas en plasma mediante Procartaplex.

Resultados. Las crías administradas con las EVs de ambas cepas mostraron una menor incidencia y gravedad de la diarrea infecciosa respecto al grupo no tratado. Se observó una reducción en la cantidad de partículas virales en las heces durante el pico de diarrea y cambios en el perfil de inmunoglobulinas entre los grupos experimentales.

Conclusiones. La administración de EVs del probiótico EcN así como de la cepa comensal EcoR12 durante las etapas tempranas de desarrollo mejora la clínica de la infección por rotavirus y la respuesta inmunitaria. Este estudio sugiere la potencial aplicación de las EVs como postbióticos en la infección por rotavirus.

P40. Asociación entre microbiota y ácidos grasos en leche materna durante la lactancia. Cortés Macías E¹, Calvo-Lerma J¹, Selma-Royo M¹, Yang B², Intonen L², Martínez-Costa C³, Linderborg K², Collado MC¹. ¹Instituto de agroquímica y tecnología de alimentos (IATA-CSIC). ²Departamento de Tecnologías de la Vida, Ciencias de la Alimentación. Universidad de Turku. Turku, Finlandia. ³Departamento de Pediatría. INCLIVA Instituto de Investigación. Escuela de Medicina. Universidad de Valencia. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Valencia. INCLIVA, Valencia.

Introducción. Los factores que influyen en la variación de la composición de la leche materna (LM) y sus asociaciones durante la lactancia aún no han sido completamente identificados. El presente estudio tiene como objetivo evaluar las asociaciones entre la microbiota y los ácidos grasos en la LM durante 2 meses postparto.

Metodología. Se analizaron muestras de LM de 41 madres en dos momentos (leche de transición: 7-15 días y leche madura: 1-2 meses). El perfil microbiano se obtuvo mediante secuenciación masiva del gen 16S rRNA y los perfiles de ácidos grasos mediante cromatografía de gases. Se recogieron características maternas como: edad gestacional, edad, índice de masa corporal, modo de parto y exposición antibióticos durante el parto.

Resultados. El estado de lactancia influye en los perfiles microbianos y de ácidos grasos. La leche de transición mostró ácidos grasos poliinsaturados, n-3 y n-6 totales significativamente más altos que la leche madura. A nivel de filo, la leche de transición mostró una mayor abundancia relativa de Firmicutes, mientras que a nivel de género, se observó una mayor abundancia relativa de *Staphylococcus* y *Gemella* en comparación con

la leche madura. Además, se observó una diversidad bacteriana significativamente mayor en la leche madura en comparación con la leche de transición. También se detectaron correlaciones entre la microbiota de la LM y los ácidos grasos. En la leche de transición, ácido dihomo- γ -linoleico se asoció positivamente con la abundancia relativa de *Streptococcus*, y ácido docosahexaenoico se asoció positivamente con la abundancia relativa de *Streptococcus* y *Gemella*. En leche madura el ácido láurico se asoció negativamente con la abundancia relativa de *Staphylococcus*.

Conclusiones. Los perfiles de microbiota y ácidos grasos de la LM están influenciados por las etapas de lactancia y existen asociaciones entre los diferentes componentes de la LM. Se necesita investigación adicional para validar estas asociaciones y determinar su relevancia en el crecimiento infantil.

P41. Análisis descriptivo de la microbiota oral y fecal de niños y niñas en función del estado ponderal y de la presencia de esteatosis hepática. Villoslada-Blanco P¹, Pérez-Matute P¹, Pérez-Sanz J², Etxarte J³, Osés M³, Sánchez-Valverde F⁴, Peñafiel D⁴, Etayo V⁴, Labayen I³. ¹Unidad de Enfermedades Infecciosas, Microbiota y Metabolismo. Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). Logroño (La Rioja), ²Grupo Oncobiona Tras. Navarrabiomed, Pamplona. ³Grupo de investigación ELIKOS. Instituto de Investigación IS-FOOD, Universidad Pública de Navarra, Pamplona. ⁴Grupo de Investigación Estudio en Nutrición y Digestivo Infantil en Navarra. Navarrabiomed, Pamplona.

Introducción. El análisis de la microbiota podría ayudar a identificar biomarcadores no invasivos de hígado graso (HG) en la infancia. El objetivo fue identificar diferencias en la composición y diversidad de la microbiota oral y fecal en niños y niñas con y sin esteatosis hepática.

Metodología. Se reclutaron 60 niños y niñas de entre 8 y 14 años en los centros de Atención Primaria y en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Navarra. La esteatosis hepática se diagnosticó mediante resonancia magnética ($\geq 5\%$ de grasa hepática). Se recogieron muestras de heces y saliva, y se extrajo el ADN microbiano fecal y de la saliva mediante los kits (RO27600 and RU45400, NORGEN) siguiendo las instrucciones del fabricante. La composición de la microbiota se analizó mediante secuenciación de las regiones hipervariables V3-V4 del gen del ARNr 16S bacteriano utilizando un secuenciador Illumina MiSeq (2x300 pb, *paired end*). El análisis bioinformático se llevó a cabo mediante el pipeline Qiime2 en función de dos variables: presencia o no de HG y según el estado ponderal (normopeso, sobrepeso y obesidad). Se analizó la alfa diversidad, la beta diversidad y la abundancia diferencial a nivel de filo, orden y género bacteriano.

Resultados. Se analizaron un total de 60 niños y niñas (58% varones, $11,2 \pm 1,7$ años). De ellos, el 81% presentaba sobrepeso/obesidad y el 50% hígado graso. No se observaron diferen-

cias estadísticamente significativas ni en alfa diversidad, ni en beta diversidad, ni en abundancia diferencial de la microbiota fecal de los niños analizados en función de la presencia o no de hígado graso o dependiendo del IMC. Tampoco se observaron diferencias ni en alfa, ni en beta diversidad al analizar la microbiota de la saliva en función del IMC o de la presencia de hígado graso. Sin embargo, cabe resaltar una mayor abundancia del género *Bulleidia* (orden Erysipelotrichales, filo Firmicutes) en niños con normopeso en comparación con aquellos con IMC superiores.

Conclusiones. Los resultados no indican diferencias en la composición y diversidad de la microbiota fecal o salivar en función de la presencia o no de esteatosis hepática infantil. Nuestros hallazgos, preliminares, también muestran que habría que estudiar en profundidad el papel del género *Bulleida* de la microbiota oral sobre la adiposidad en la infancia.

P42. Dieta y microbiota intestinal en función de la presencia del daño de la mucosa intestinal. González de los Reyes-Gavilán C¹, Ruiz Saavedra S¹, González del Rey C², Suárez González A², Díaz Solís Y³, Zapico Linares A⁴, Arboleya Montes S¹, Salazar Garzo N¹, Gueimonde Fernández M¹, González Solares S⁴. ¹Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). ²Hospital Universitario de Asturias (HUCA-SESPA). ³Hospital Carmen y Severo Ochoa. Asturias (SESPA). ⁴Universidad de Oviedo. Asturias.

Introducción. La dieta se ha postulado como uno de los principales factores implicados en el desarrollo de cáncer colorrectal (CCR). La microbiota intestinal (MI) puede metabolizar distintos xenobióticos, y/o verse afectada por el consumo de estos, lo que se ha relacionado con alteraciones en el estado de la mucosa intestinal.

Metodología. El objetivo de este estudio fue el análisis de las asociaciones de factores dietéticos de riesgo de CCR con la MI en individuos sanos y con pólipos. Para ello, se reclutaron 60 voluntarios (40-70 años) en dos hospitales de Asturias tras colonoscopia (25 sanos y 35 con pólipos). La dieta fue recogida a través de un cuestionario de frecuencias de consumo de alimentos previamente validado y analizada a través de diferentes tablas de composición de alimentos. Para la ingesta de xenobióticos y de las variables dietéticas se utilizaron los puntos de corte de riesgo descritos en la literatura. La composición microbiana se obtuvo mediante amplificación y análisis del gen del ARN ribosómico 16S.

Resultados. Los participantes sanos con una ingesta de carne roja ≥ 50 g/día y de los xenobióticos 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine (PhIP) ≥ 40 ng/día, 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]-quinoxaline (MeIQx) ≥ 50 ng/día e hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) $\geq 1,5$ μ g/día mostraron menor abundancia relativa de la familia *Bacteroidaceae* y mayor de *Coriobacteriaceae*. En sanos, el consumo de carnes procesadas

≥ 25 g/día se asoció con menores abundancias de *Bifidobacteriaceae*. En pacientes con pólipos el consumo de etanol ≥ 12 g/día se relacionó con menor abundancia de *Veillonellaceae* y la ingesta de HAP mayor de 1.5 μ g/día con niveles más elevados de *Enterobacteriaceae*.

Conclusiones. La ingesta de factores de riesgo clásicos como la carne roja, procesada o etanol podría estar relacionada con el CCR a través de la modulación de la MI. Se necesitan más estudios para profundizar en el papel de los xenobióticos en esta asociación.

P43. Tránsito de fenotipos microbianos caracterizados de pacientes con daño hepático por amoxicilina-clavulanato a ratones germ-free. Román-Sagüillo S¹, González-Robles A¹, Quiñones-Castro R², Juárez-Fernández M³, Crespo-Carazo A¹, Martínez-Flórez S¹, González-Gallego J³, Jorquera-Plaza F², García-Mediavilla MV³, Nistal E³, Sánchez-Campos S³. ¹Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ²Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, León. ³Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III.

Introducción. La microbiota podría participar en el desarrollo de daño hepático inducido por fármacos (DILI), siendo la amoxicilina-clavulanato (AC) el principal causante de su forma idiosincrásica, aunque se desconoce su papel en la progresión de DILI-AC.

Objetivo: Evaluar la microbiota de pacientes DILI-AC y transferir dichos fenotipos a ratones *germ-free* (GF).

Metodología. Se realizó un análisis bioquímico plasmático y la secuenciación masiva de heces de pacientes con DILI-AC y de individuos no-DILI tratados con AC (grupo C). Se transfirieron muestras fecales de un donante DILI-AC y un donante C a ratones GF mediante trasplante de microbiota fecal (TMF). Transcurridas tres semanas de la colonización, fueron tratados o no con AC durante 7 días. Para validar la eficacia del trasplante se determinó la concentración de bacterias totales en heces fecales mediante PCR cuantitativa.

Resultados. Los pacientes con DILI-AC mostraron un incremento significativo de la concentración sérica de AST, ALT, FA y GGT, indicando el daño hepático asociado, con respecto a C. La secuenciación masiva de las muestras fecales reflejó diferencias significativas, destacando a nivel de género una mayor abundancia relativa de *Parabacteroides* y *Lachnospirillum* en el donante C respecto al paciente DILI-AC. Además, el donante DILI-AC mostró una mayor abundancia relativa de *Alistipes* y *Prevotella*. En los GF, tras el TMF y en el día previo al tratamiento, la concentración de bacterias totales en heces confirmó la colonización. En base a este parámetro se determinó también

la duración de la administración del antibiótico, analizando las heces fecales los días 3 y 5 post-tratamiento.

Conclusiones. La transferencia de fenotipos microbianos en GF podría establecer una posible vía para estudiar la implicación de la microbiota en el desarrollo de DILI-AC, como objetivo global del estudio a confirmar.

Financiación. PID2020-120363RB-I0, LE017-P20. CIBE-Rehd es financiado por ISCIII.

P44. Papel de los miARNs fecales en el impacto del ejercicio físico sobre la microbiota intestinal. Gadea Fernández R¹, Remesal MA¹, Fernández A¹, Domínguez Balmaseda D¹, Larrosa Pérez M², Ramírez González JD³, González Soltero R¹. ¹Universidad Europea de Madrid. ²Universidad Complutense de Madrid. ³Universidad de Rosario (Colombia).

Introducción. La expresión de algunos miRNA fluctúa con los niveles de entrenamiento y existe una relación entre los niveles de expresión de ciertos miARN fecales, la inflamación y los hábitos de vida. Estas fluctuaciones podrían estar detrás de los cambios observados en la microbiota tras ejercicio físico.

Metodología. Se han realizado un protocolo de extracción de datos que combina: búsqueda bibliográfica, análisis bioinformático y la aplicación de algoritmos de *clustering* no supervisado sobre datos de microbiota intestinal de deportistas con el fin de diseñar un panel de miARNs.

Resultados. Los datos preliminares que se presentan en esta comunicación describen el proceso de creación de un panel de miARNs para el seguimiento de los cambios en la MI llevados a cabo por el ejercicio físico. El objetivo final de este estudio es identificar los taxones bacterianos y las rutas moleculares donde participarían los miARN fecales combinando los niveles de actividad física y de algunos parámetros inflamatorios con los cambios en la composición de la microbiota.

Conclusiones. Mediante protocolos de extracción de datos se ha generado un panel de miARNs que permitirá el seguimiento de la composición y la funcionalidad de las poblaciones microbianas en poblaciones deportistas. El diseño de estos paneles permitirá, mediante una aproximación multiómica, identificar después cambios de expresión de miARNs que correlacionen con cambios de actividad física.

P45. Bifidobacterias y resistencias a antibióticos en el intestino infantil. Samarra A, Cabrera-Rubio R, Collado MC. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos.

Introducción. Las especies de *Bifidobacterium* son importantes comensales capaces de dominar el microbioma intestinal del bebé en estadios tempranos y contribuyen a una menor adquisición de genes de resistencia a antibióticos (ARG) que si el intestino infantil esta colonizado por otros géneros.

Metodología. Estudio transversal con 137 lactantes, entre los 7 días y 1 mes, pertenecientes a la cohorte MAMI, recolectando todos los datos clínicos materno-infantiles. A partir de muestras biológicas de heces infantiles se estudió el perfil de la microbiota mediante secuenciación masiva del gen 16S rRNA (V3-V4). Además, los ARG (*tetM*, *tetO*, *tetW*, *blaTEM*, *blaSHV* y *ermB*) se cuantificaron mediante qPCR. El análisis estadístico de alpha y beta diversidad, así como la clusterización de los grupos, el análisis de biomarcadores y estudios de correlación, se realizaron mediante paquetes estadísticos del software R.

Resultados. La población de neonatos se distribuyó en dos grupos: *low-Bifidobacterium* (LB) y *high-Bifidobacterium* (HB), en cuanto a porcentaje del género, independientemente del tipo de parto. La microbiota presentó una beta diversidad significativamente diferente entre los dos grupos. Otras especies de la microbiota neonatal, como *Klebsiella* y *Clostridium*, presentaron mayor abundancia en el grupo de bebés LB. Los bebés agrupados en LB fueron asociados con una mayor carga de ARGs. Además, se han encontrado diferencias significativas entre la carga de ARG de neonatos de 7 días y la de 1 mes.

Conclusiones. El género *Bifidobacterium* se asocia con un perfil de microbiota específico y por lo tanto tiene una influencia directa en la carga de resistencia a antibióticos en recién nacidos de 7 días y 1 mes de edad. Se necesitan más estudios para desarrollar nuevas estrategias para la reducción de infecciones microbianas.

P46. Acción preventiva del arándano rojo en la integridad y funcionalidad de las barreras intestinal y urotelial. González de Llano D, Roldán M, Taladril D, Moreno Arribas MV, Bartolomé B. CIAL-CSIC-UAM.

Introducción. El consumo de arándano rojo (*Vaccinium macrocarpon*) ha sido ampliamente recomendado para la profilaxis contra las infecciones del tracto urinario (ITU)^(1,2). Aunque los mecanismos de acción no están completamente esclarecidos, se considera que los polifenoles del arándano actuarían inhibiendo la adherencia de bacterias uropatógenas (i.e., *Escherichia coli* uropatógena, UPEC) tanto a nivel del urotelio como, previamente, a nivel intestinal. El objetivo de este estudio ha sido explorar *in vitro* si los polifenoles del arándano podrían también actuar a nivel de la integridad y funcionalidad de las barreras intestinal y urotelial dañadas por UPEC, y así evitar/limitar la infección bacteriana.

Metodología. En células de epitelio de colon (Caco-2 diferenciadas) y de vejiga (T24), ambas cultivadas en placas Transwell®, e infectadas (o no) con *E. coli* ATCC® 53503™, se han evaluado los efectos de un digerido intestinal de arándano rojo⁽²⁾ y de sus metabolitos fenólicos [ácido 3,4-dihidroxifenil acético (DOPAC) y ácido 4-hidroxifenilacético (PAA)] sobre las barreras intestinal y urotelial, respectivamente. Para ello, se determinó la resistencia eléctrica transepitelial (Δ TEER) como

medida de la integridad de la monocapa celular, y el transporte de FITC-dextrano como medida de la permeabilidad paracelular, así como en la expresión génica de las proteínas de TJ implicadas en las uniones estrechas (occludina, ZO-1 y claudina-2).

Resultados. En el modelo intestinal, y en ausencia de infección por UPEC, se observó un efecto beneficioso significativo ($p < 0,05$) del digerido de arándano y del metabolito DOPAC en la permeabilidad de las células Caco-2 (Δ TEER y FITC-dextrano), y en la expresión génica de las TJ proteínas. Como era de esperar, la infección por UPEC provocaba un notable aumento de la permeabilidad paracelular asociado con una desregulación de las TJ proteínas, que se vio tímidamente reparado por el digerido/metabolitos. En relación la barrera urotelial, los metabolitos fenólicos, DOPAC y PAA tendieron a aumentar la integridad de las monocapas de las células T24, así como la expresión de aumento notable de ZO-1 y claudina-2.

Conclusiones. Se aportan nuevas evidencias de la acción preventiva de los polifenoles del arándano rojo en la integridad y funcionalidad de las barreras intestinal y urotelial, a considerar en el diseño de potenciales terapias frente a las ITUs.

Bibliografía. 1) González de Llano, et al, JFCA. 2019; 67: 2166. 2) Tamargo, et al. Food Chem. 2022; 368: 130871.

P47. Efecto de la combinación de dos postbióticos sobre el comportamiento de ansiedad en modelos animales. García Valcarce D¹, Balaguer F², Riesco MF¹, Maicas M², Robles V¹, Martorell P². ¹Cell Biology Area, Molecular Biology Department, University of León. ²Department of Cell Biology, ADM Biopolis.

Introducción. Según la Organización Mundial de la Salud, el 3,6% de la población tiene un trastorno de ansiedad. Se ha demostrado que la microbiota intestinal ayuda a regular la función cerebral a través del 'eje intestino-cerebro'. El objetivo del proyecto es evaluar una mezcla de dos postbióticos en modelos de ansiedad.

Metodología. Se han analizado los postbióticos *Bifidobacterium longum* HT-ES1 y *Lactobacillus rhamnosus* HT-BPL15. Los modelos animales empleados: *C. elegans* y Zebrafish.

En *C. elegans* se utilizó el modelo de evitación de octanol en una condición de ansiedad provocada por ausencia de alimento. En Zebrafish se utilizó una novedosa prueba en tanque (NTT), que permite analizar la tendencia natural de buceo en la parte inferior de un nuevo ambiente presentando un comportamiento "seguro", explorando gradualmente la zona superior o con un comportamiento de "exploración", el cual está asociado con un estado de menor ansiedad.

Resultados. En *C. elegans* observamos que los nematodos ansiosos debido a la falta de alimento, presentaban un retraso en la respuesta al octanol, mientras que los gusanos ansiosos tratados con la mezcla de postbióticos presentaban una reducción significativa en el tiempo de respuesta del 28,5%, sugiriendo

una disminución del comportamiento similar a ansiedad. Por otro lado, en Zebrafish se observó que los peces tratados con la combinación de postbióticos exploraban durante un mayor tiempo la zona superior del tanque en comparación con la muestra control, indicando un efecto de menor ansiedad.

Conclusiones. La combinación de postbióticos HT-ES1/HT-BPL15 ejerce un efecto positivo sobre el comportamiento similar a ansiedad en los modelos de *C. elegans* y Zebrafish.

P48. Daño hepático por amoxicilina-clavulanato: desarrollo de modelo murino y análisis de suplementación con quercetina-*Akkermansia muciniphila*. Román-Sagüillo S¹, González-Robles A¹, Juárez-Fernández M², Crespo-Carazo A¹, Martínez-Flórez S¹, González-Gallego J², García-Mediavilla MV², Nistal E², Sánchez-Campos S². ¹Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. ²Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Instituto de Salud Carlos III.

Introducción. La amoxicilina-clavulanato (AC) puede causar daño hepático inducido por fármacos (DILI), siendo la microbiota un posible factor implicado. La suplementación con quercetina y *Akkermansia muciniphila* (Q-A) podría contrarrestar su desarrollo.

Objetivo. Evaluar el desarrollo de DILI-AC y determinar el efecto de Q-A tras dicha intervención en un modelo convencional murino.

Metodología. Ratones C57BL/6J fueron sometidos a una administración oral diaria de AC con concentraciones comprendidas entre 50 mg/kg y 500 mg/kg (AC50, AC100, AC300 y AC500). Se incluyeron grupos control negativo (C-, H₂O) y positivo (C+, etinilestradiol intraperitoneal). Tras 6 semanas, se interrumpió el tratamiento con AC y se subdividieron los grupos en función de recibir o no suplementación con Q-A durante 3 semanas.

Resultados. Tras 6 semanas de antibiótico, el peso corporal fue significativamente menor en los grupos AC50 y AC100 con respecto al C-. Los parámetros sanguíneos de daño hepático medidos semanalmente (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina) no se asemejaron a los niveles alcanzados en el C+. Tras el tratamiento con Q-A y el sacrificio, la histología hepática no mostró diferencias significativas. Por todo ello, no ha sido posible modelizar la hepatotoxicidad causada por AC en ratones convencionales. Por otra parte, el análisis bioquímico de daño hepático reflejó una ligera tendencia a la disminución en los grupos suplementados con Q-A. Además, el estudio de expresión génica hepática de transportadores de ácidos biliares mostró un incremento de BSEP (*Bile Salt Export Pump*) y NTCP (*Sodium-Taurocholate Cotransporting Polypeptide*) en los grupos suplementados con Q-A tras 3 semanas de intervención.

Conclusiones. La amoxicilina-clavulanato parece no generar DILI en un modelo murino convencional, si bien es capaz de alterar el metabolismo hepático, efecto atenuado mediante la administración de Q-A, resultados que deben corroborarse en posteriores estudios.

Financiación. PID2020-120363RB-I0, LE017-P20. CIBE-Rehd financiado por ISCIII.

P49. Efectos de la hidroclorotiazida sobre la disbiosis intestinal en ratas espontáneamente hipertensas. Miñano Meneres S¹, González Correa C¹, Moleón Moya J¹, de la Visitación Pastor N¹, Robles Vera I², Toral Jiménez M², Barranco Moyano AM³, Gómez Guzmán M³, Sánchez Santos M³, Jiménez Moleón R³, Martín Morales N⁴, O'Valle Ravassa FJ⁴, Romero Pérez M³, Duarte Pérez J³. ¹Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia y Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, Granada. ²Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid. ³Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia y Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM). Universidad de Granada, Granada. ⁴Departamento de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, Granada.

Introducción. El objetivo fue estudiar el efecto de la hidroclorotiazida (HCTZ) sobre la neuroinflamación y la disbiosis intestinal hipertensiva y analizar la relevancia de los cambios bacterianos en el efecto antihipertensor.

Metodología. Se utilizaron ratas macho espontáneamente hipertensas (SHR) y ratas Wistar Kyoto. Las ratas SHR se dividieron en un grupo tratado con vehículo (metilcelulosa al 1%) y otro tratado con HCTZ (90 mg kg⁻¹ día⁻¹ p.o.) durante 5 semanas. Se analizó el 16S rRNA de las heces, las poblaciones linfocitarias en nódulos linfáticos mesentéricos (MLNs), sangre y aorta, la integridad intestinal, el tono simpático intestinal y la inflamación en nódulos paraventriculares (PVN) del hipotálamo. Se realizó un trasplante de microbiota fecal a SHR.

Resultados. HCTZ no modificó los signos de neuroinflamación en PVN (niveles elevados de mRNA de TNF- α , IL-1 β , e IL-6, especies reactivas de oxígeno y actividad NADPH oxidasa), ni de mayor descarga simpática sistémica (mayor caída de la presión arterial al bloqueo nicotínico inducido por hexametonio, nivel plasmático alto de noradrenalina) e intestinal (nivel alto de tirosina hidroxilasa y noradrenalina colónica), ni mejoró la integridad (reducida expresión de proteínas de unión estrecha, ocludina y ZO-1) ni la permeabilidad (mayores niveles plasmáticos de LPS y FABP2) intestinal en SHR. Sin embargo, este fármaco redujo la relación Firmicutes/Bacteroidetes, la excesiva abundancia de bacterias aerobias y aumentó las bacterias productoras de acetato y propionato y redujo las de butirato. Además, redujo la proporción de Th17 en NLMs y sangre y su infiltración en aorta. HCTZ normalizó la actividad NADPH oxidasa vascular, la relajación dependiente de endotelio inducida

por acetilcolina y la presión arterial. El trasplante de microbiota del grupo tratado con HCTZ no mejoró la disfunción endotelial ni la hipertensión.

Conclusiones. HCTZ no modificó el eje intestino-cerebro, aunque provocó cambios en la microbiota intestinal que no contribuyeron a su efecto antihipertensor.

P50. Revalorización de coproductos del boniato mediante tecnologías innovadoras y sostenibles para su potencial empleo como prebióticos. Bernabeu Lorenzo M¹, Castagnini JM², Barba FJ², Collado MC¹. ¹Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos. ²Universitat de Valencia.

Introducción. La alimentación sostenible y con efectos beneficiosos para la salud ha promovido nuevos retos para la industria alimentaria. El desarrollo de tecnologías innovadoras e ingredientes ecológicos que aumenten el contenido de compuestos bioactivos ha sido clave. De igual manera, el desarrollo de economías circulares es necesario en esta industria.

Metodología. La revalorización de los subproductos y residuos generados durante el procesado de alimentos podrían proporcionar nuevas fuentes de nutrientes y compuestos bioactivos de interés nutricional y biotecnológico. El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto de la reutilización de extractos de coproductos del boniato obtenidos mediante tecnologías innovadoras y sostenibles de procesamiento de alimentos con potencial efecto prebiótico.

Se han utilizado extractos de piel de cuatro variedades de boniato: blanco, blanco con piel morada, naranja y morado. Los extractos se obtuvieron con el empleo de técnicas de extracción convencional, pulsos eléctricos, fluidos supercríticos y combinando dichas técnicas, optimizando las condiciones para esta matriz. Se seleccionaron cepas probióticas y cepas patógenas potenciales para valorar el efecto de los extractos en su cinética de crecimiento durante 24-48h y compararlo en condiciones estándar.

Resultados. Se observa un mayor crecimiento de las cepas bacterianas probióticas estudiadas al suplementar el medio mínimo MRS utilizado con los diferentes extractos obtenidos, en comparación con el medio estándar. Al ajustar la cinética al modelo matemático de Gompertz, se aprecia un aumento tanto del crecimiento máximo como en la pendiente, siendo este efecto más significativo en aquellos extractos obtenidos aplicando pulsos eléctricos. En cambio, en el caso de las cepas patógenas, se aprecia efecto antimicrobiano de todos los extractos sobre *Salmonella*, ya que el crecimiento es menor respecto al control.

Conclusiones. Estas nuevas tecnologías de extracción permiten una mayor retención y aprovechamiento de compuestos bioactivos a partir de residuos alimentarios, como es el caso del boniato. Es por ello por lo que pueden ser herramientas efectivas en el desarrollo de nuevos productos con propiedades de interés.

P51. Capacidad de una bebida de avena de modular la microbiota y prevenir el síndrome metabólico. Viadel Crespo B¹, Tomas-Cobos L¹, Nieto Fuentes JA¹, Gallego Vendrell E¹, Soriano Romaní L¹, Milagro Yoldi F², Barceló A³, Roses Pol C³, Sánchez Martínez V⁴, Puerta Lozano I⁴. ¹AINIA. ²Universidad de Navarra. ³Universitat Autònoma de Barcelona. ⁴Postres Reina, S.L.

Introducción. La manipulación dietética de la microbiota se considera una alternativa potencial para prevenir patologías asociadas al síndrome metabólico. El objetivo del trabajo fue evaluar la capacidad de un producto fermentado de avena para modular la microbiota intestinal y los distintos factores de riesgo relacionados con el síndrome metabólico.

Metodología. La capacidad de modular la microbiota intestinal y la prevención del síndrome metabólico se estudió mediante el empleo de un sistema integrado por un Digestor in vitro de Fermentación Colónica y distintos modelos celulares. Durante el estudio de fermentación colónica se realizó el análisis de los principales grupos microbianos, representativos de la microbiota intestinal (tales como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridioidetes*, Anaerobios totales, Enterobacterias), el análisis metagenómico y el análisis metabólico (entre otros los ácidos grasos de cadena corta). Para la evaluación del efecto biológico sobre patologías asociadas al síndrome metabólico, se utilizaron distintos modelos celulares, analizando los principales biomarcadores indicadores de dicha patología.

Resultados. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto una clara tendencia de crecimiento de los *Lactobacillus* en las zonas más proximales del colon y un ligero crecimiento de Bifidobacterias en el colon transversal. Respecto a los ácidos grasos de cadena corta, la presencia de fibra soluble, permitió la aparición de ácido butírico en las secciones más proximales del colon. En el análisis metagenómico se observó un crecimiento uniforme de distintas especies bacterianas (*Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis*, *Parabacteroides goldsteini*,...). Los metabolitos más frecuentes observados fueron los péptidos constituidos por hasta cuatro aminoácidos, ácidos grasos y derivados, polialcoholes, fosfatidilcolinas y diglicéridos. Finalmente, se observó que el fermentado de avena indujo cambios beneficiosos en uno de los factores de riesgo evaluados: la resistencia a insulina.

Conclusiones. En base a los resultados obtenidos se concluyó que el producto fermentado de avena dió lugar a una modulación de la microbiota intestinal así como a un potencial efecto beneficioso sobre uno de los factores de riesgo del síndrome metabólico, mostrando un potencial efecto beneficioso en el metabolismo hepático de los glúcidos.

P52. Caracterización funcional de cepas de *Staphylococcus epidermidis* aisladas de leche materna afectadas por mastitis. Márquez Costa R¹, Seoane Alvarez I², Peña Cearra A³, Castelo Careaga J¹, Palacios Pardiño A¹, Araujo Aris S¹, Gutierrez García N¹, Tanner Pasco S¹, Martín-Ruiz I¹, Rodríguez Gómez JM⁴, Rodríguez López H¹, Anguita Castillo J¹, Abecia Aliende L³. ¹CIC bioGUNE. ²CIC bioGUNE/UPV-EHU. ³UPV/EHU. ⁴Universidad Complutense de Madrid.

Introducción. Las comunidades bacterianas presentes en la leche materna cumplen una importante función tanto en la salud materna como en el desarrollo infantil. El objetivo de este trabajo fue estudiar la respuesta inflamatoria de macrófagos a diferentes cepas de *Staphylococcus epidermidis* aisladas de leche materna con y sin mastitis.

Metodología. Macrófagos derivados de médula ósea de ratón se incubaron (MOI = 1) con nueve cepas de *S. epidermidis* aisladas de muestras de leche materna en diferentes condiciones de salud (sanas/mastitis) durante una hora para su fagocitosis. Tras eliminar las bacterias celulares, a las 24 h se determinó la supervivencia intracelular de las bacterias en los macrófagos, la producción de TNF y la capacidad de formación de biofilms.

Resultados. Las cepas aisladas de muestras con mastitis presentaron una tasa de invasión y supervivencia mayor que las cepas de muestras de leche sanas. Sin embargo, la producción de TNF fue menor cuando la estimulación de las células se realizó con cepas aisladas de leche con mastitis. Además, se confirmó la relación entre el gen *IcaD* y la capacidad de formación de biofilms, un atributo asociado a virulencia y patogenicidad, pero no se pudo relacionar con el estado de salud de las lactantes.

Conclusiones. Este trabajo demuestra las diferencias funcionales de diferentes cepas de *S. epidermidis* en base a su procedencia. Poniendo énfasis en la importancia del estudio de la microbiota de la leche para poder entender el rol que tienen las cepas presentes tanto en el hospedador como en el recién nacido que las recibe mediante la lactancia.

P53. Producción de exopolisacáridos funcionales por *Lactiplantibacillus* aislados de fermentaciones de aceitunas de mesa. López García E¹, Marín Gordillo A², Sánchez Delgado M³, Ávila Román J³, Benítez Cabello A¹, Rodríguez Gómez F¹, Romero Gil V⁴, Arroyo López FN¹. ¹Instituto de la Grasa (CSIC). ²Oleica. ³Universidad de Sevilla. ⁴Universidad de Córdoba.

Introducción. *Lactiplantibacillus pentosus* y *Lactiplantibacillus plantarum* son las especies predominantes de bacterias lácticas responsables de las fermentaciones de aceitunas de mesa. Recientemente se está demostrando el potencial probiótico que tienen estos fermentos naturales de origen vegetal, así como el alto valor funcional y prebiótico que tienen sus exopolisacáridos.

Metodología. Se procedió a la purificación y liofilización del EPS producido por un total de 5 cepas de *L. pentosus* (LPG1, 119, 13B4, LP13 y 309) y una cepa de *L. plantarum* (LP15), todas ellas fermentos de aceitunas de mesa, en 2 medios diferentes de crecimiento (MRS sintético y salmueras de fermentación de aceitunas de mesa). Los parámetros que se determinaron fueron su citotoxicidad y viabilidad celular, medida intracelular de especies reactivas de oxígeno (ROS), actividad antioxidante (ABTS) y producción de citocinas (IL-6, TNF α) sobre macrófagos humanos THP-1. Se utilizaron como controles lipopolisacárido producido por *E. coli* (1 μ g/mL) y dexmedetomidina (1 μ M).

Resultados. No se obtuvo en ningún caso una pérdida de la viabilidad celular para concentraciones de EPS que llegaron hasta los 50 μ g/mL. En líneas generales, los EPS producidos por *L. pentosus* LPG1 y *L. pentosus* 309 en MRS son los que presentaron un mayor valor funcional, demostrando tener un alto efecto antiinflamatorio y reduciendo la producción de ROS a concentraciones comprendidas entre 12,5 y 50 μ g/mL.

Conclusiones. Estos resultados muestran el alto valor funcional que tienen los EPS producidos por cepas específicas de *Lactiplantibacillus* aislados de fermentaciones de aceitunas de mesa.

P54. Caracterización de un producto postbiótico para su aplicación como control biológico de enfermedades en acuicultura. Quintanilla Pineda MA¹, Díaz J², Gutiérrez A², Ibáñez F³, Marzo F⁴. ¹Universidad Pública de Navarra; PENTA SL. ²PENTA SL. ³Universidad Pública de Navarra. ⁴Departamento de Fisiología y Nutrición Animal, Universidad Pública de Navarra. Pamplona.

Introducción. Estudios previos demuestran la actividad antibacteriana *in vitro* de los postbióticos producidos por cepas de *Weissella cibaria* frente *Aeromonas salmonicida* y *Yersinia ruckeri*. El objetivo de nuestro trabajo es evaluar los productos postbióticos obtenidos de *W. cibaria* bajo diferentes condiciones para determinar su actividad y aplicabilidad en alimentación animal.

Metodología. Se determinó la supervivencia en condiciones intestinales de cultivos activos de *W. cibaria* tratados con bilis de trucha arcoíris (10-20%), y a pH 3, 4 y 5, incubados a 30°C/90 min. El postbiótico obtenido de ambas cepas se sometió a 95-130°C/12-30 seg. con el cual se realizaron cocultivos frente a los patógenos *Y. ruckeri* y *A. salmonicida* para determinar su termoestabilidad. Los patógenos se trataron simulando la técnica de cocultivo con PBS a diferentes pH, para determinar su efecto en el crecimiento.

Resultados. Se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0,05$) en los tratamientos de *W. cibaria* en pH (4 y 5) y bilis (20%), sin embargo, los recuentos continuaron superiores a 8,70 (Log UFC/ml). Se produjo una reducción significativa ($p < 0,05$) en la actividad antibacteriana de los postbióticos tratados a 130°C/12-30 seg. sin embargo, las reducciones de crecimiento del patógeno

continuaron siendo significativas respecto al control negativo. No hay diferencias significativas ($p < 0,05$) en los crecimientos de los patógenos cuando son sometido a diferentes pH respecto a los controles.

Conclusiones. Las cepas de *W. cibaria* muestran capacidad para sobrevivir en condiciones intestinales. Es de señalar que el postbiótico elaborado a partir de estas cepas mantiene su actividad antimicrobiana tras someterse a temperaturas de extrusión, esto facilitaría la inclusión de este en el pienso para peces sin reducir la actividad antibacteriana reportada. Los patógenos no mostraron sensibilidad al cambio de pH, por lo que la reducción en su crecimiento podría atribuirse a los componentes presentes en el postbiótico fabricado.

P55. Análisis de la microbiota prenatal del líquido amniótico mediante técnicas cultivo-dependientes y metagenómicas. González Rovira M¹, Gutiérrez Pozo G², Heredia Barroso A¹, Sousa Martín C¹, Mellado Durán E¹, Moreno Amador ML¹. ¹Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia de Sevilla. ²Departamento de Genética. Facultad de Biología de Sevilla.

Introducción. Estudios recientes sugieren que el útero alberga su propia microbiota en embarazos sanos y que podría ser crucial para reducir enfermedades posteriores. El objetivo principal del trabajo ha sido analizar si en el líquido amniótico (LA) de mujeres sanas estos microorganismos están vivos o son restos de material genético.

Metodología. Mediante procedimientos estériles para el control de la contaminación se recogieron un total de 57 muestras de LA de gestantes en diferentes etapas del embarazo (44 muestras de amniocentesis, 15-25 semanas, y 13 muestras de cesáreas programadas, 37-40 semanas). El análisis de la microbiota del LA se realizó mediante técnicas dependientes del cultivo y secuenciación masiva.

Resultados. En el 60% de las muestras del LA se detectó la presencia de ADN microbiano, y en el 35% de todas ellas se comprobó la presencia de microorganismos cultivables pertenecientes a los filos Actinobacteria, Firmicutes y Proteobacteria. Asimismo, se secuenciaron 5 muestras con la tecnología de nueva generación Illumina. En 2 de las mismas se encontraron genes de *Phyllobacterium*, mientras que los géneros *Bacillus* y *Plasmodium* estuvieron presentes en 3 y 4 muestras, respectivamente, y en una de ellas se detectaron genes del virus del herpes simple (*Simplexvirus*).

Conclusiones. En este estudio se ha demostrado la presencia de microorganismos viables, así como ADN de bacterias y virus en el LA, lo que sugiere que la cavidad amniótica podría no ser estéril durante el periodo de gestación. La presencia de microorganismos vivos no tendría que ser exclusiva de partos prematuros, corioamnionitis o rotura prematura de membranas, y podría tener implicaciones clínicas y terapéuticas a nivel uterino.

P56. Empleo de *Ligilactobacillus salivarius* 20SNG2 para el tratamiento de biopelículas de patógenos nosocomiales. Jurado Escobar R¹, Aragón Ramírez A¹, Jara Pérez J², Rodríguez Gómez JM², Fernández Álvarez L¹, Orgaz Martín B¹. ¹Sección Departamental de Farmacia Galénica y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. UCM. ²Sección Departamental de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. UCM.

Introducción. Las sondas nasogástricas de alimentación enteral (SNG) que se utilizan para alimentar a los bebés prematuros están colonizadas por microorganismos que forman biopelículas complejas. Entre ellos, los géneros *Serratia* y *Klebsiella* son de especial preocupación ya que pueden causar infecciones nosocomiales en esta población. Estas biopelículas también pueden incluir bacterias del ácido láctico (BAL) capaces de competir con especies patógenas. La selección de cepas de BAL bien adaptadas a este entorno podría guiar las estrategias futuras para reducir las tasas de infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Metodología. Todas las cepas utilizadas en este estudio se aislaron de SNG de niños prematuros. En primer lugar, se evaluó la capacidad de formación de biopelículas de varias cepas de *Serratia marcescens* y *Klebsiella pneumoniae*. Posteriormente, las biopelículas de estas cepas se trataron con cultivos activos y con los sobrenadantes libres de células (SLC) de *Ligilactobacillus salivarius* 20SNG2. Para evaluar el efecto de estos tratamientos sobre las biopelículas preformadas se llevaron a cabo recuentos de la población adherida y de la biomasa residual. Las interacciones interespecie y los cambios estructurales de las biopelículas se analizaron mediante microscopía electrónica de barrido y microscopía confocal láser de barrido.

Resultados. Todas las cepas de *S. marcescens* y *K. pneumoniae* formaron biopelículas compactas de hasta 6-7 log₁₀ UFC/cm². El tratamiento de estas con cultivos activos redujo significativamente la población celular en hasta 3 unidades log, siendo este efecto cepa-dependiente. Además, *L. salivarius* 20SNG2 consiguió adherirse de forma eficaz a las biopelículas preformada por los patógenos. El tratamiento con los SLC consiguió no solo reducir la viabilidad celular sino desprender la biopelícula.

Conclusiones. *Ligilactobacillus salivarius* 20SNG2 sería un buen candidato para reducir la población de patógenos nosocomiales en biopelículas formadas en dispositivos de alimentación enteral de prematuros para conseguir comunidades microbianas menos virulentas.

P57. Papel de la microbiota intestinal en el efecto antihipertensor de amlodipino en ratas espontáneamente hipertensas. González-Correa C¹, Miñano Meneres S¹, Moleón Moya J¹, de la Visitación Pastor N¹, Robles Vera I², Toral Jimenez M², Barranco Moyano AM³, Gómez Guzmán M³, Sánchez Santos M³, Jiménez Moleón R³, Martín Morales N⁴, O'Valle F⁴, Duarte Pérez J¹, Romero

Pérez M¹. ¹Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia y Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM). Universidad de Granada, Granada. ²Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid. ³Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia y Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM). Universidad de Granada, Granada. ⁴Departamento de Patología. Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

Introducción. El objetivo fue estudiar el efecto del amlodipino sobre la neuroinflamación y la disbiosis intestinal y analizar la relevancia de los cambios bacterianos en su efecto antihipertensor.

Metodología. Se utilizaron ratas macho espontáneamente hipertensas (SHR) y ratas Wistar Kyoto. Las ratas SHR se dividieron en un grupo sin tratar y otro tratado con amlodipino (10 mg kg⁻¹ día⁻¹) durante 5 semanas. Se analizó el 16S rRNA las heces, las poblaciones linfocitarias en nódulos linfáticos mesentéricos (MLNs), sangre y aorta, la integridad intestinal, el tono simpático intestinal y la inflamación en nódulos paraventriculares (PVN) del hipotálamo. Se realizó un trasplante de microbiota fecal a SHR.

Resultados. Amlodipino redujo los signos de neuroinflamación en PVN, tales como los niveles elevados de mRNA de TNF- α , IL-1 β , e IL-6, especies reactivas de oxígeno y actividad NADPH oxidasa, la descarga simpática sistémica (menor caída de la presión arterial al bloqueo nicotínico inducido por hexametonio, menor nivel plasmático de noradrenalina) e intestinal (menor nivel de tirosina hidroxilasa y noradrenalina colónica), mejoró la integridad (aumentó la expresión de ocludina y ZO-1) y permeabilidad (redujo niveles plasmáticos de LPS y FABP2) intestinal en SHR. Este fármaco redujo la relación Firmicutes/Bacteroidetes, la excesiva abundancia de bacterias aerobias y aumentó las bacterias productoras de acetato. Además, redujo la proporción de Th17 en NLMs y sangre y su infiltración en aorta. Amlodipino normalizó la actividad NADPH oxidasa vascular, la relajación dependiente de endotelio inducida por acetilcolina y la presión arterial. El trasplante de microbiota del grupo tratado con amlodipino redujo la proporción de Th17 en NLMs, su infiltración en aorta, mejoró la disfunción endotelial mediada por IL-17 y redujo discretamente la presión arterial.

Conclusiones. El amlodipino mejoró la neuroinflamación, el tono simpático, la integridad intestinal y originó cambios en la microbiota intestinal que contribuyeron a su efecto antihipertensor mediante inmunomodulación.

P58. Validación de un modelo dietético para evaluar la resiliencia de la microbiota intestinal en perros. Matu-rana-Delgado M¹, Castillejos-Velázquez L¹, Minel A², Adib Lesaux A², Martín-Orúe SM¹. ¹ Universitat Autònoma de Barcelona. ²Phileo by Lessafre.

Introducción. El objetivo de este trabajo fue desarrollar un modelo experimental que permitiera en perros evaluar el

impacto de probióticos u otros aditivos sobre la resiliencia de la microbiota intestinal.

Metodología. El estudio, con un total de 24 perros Beagle, tuvo una duración de 8 semanas. Durante las 4 primeras, los animales recibieron una dieta extrusionada que se cambió de forma brusca a una dieta húmeda la quinta semana. La relación carbohidratos/grasa/proteína (% MS) fue 51/13/27 para la dieta extrusionada y 18/29/44 para la húmeda. Se realizaron 3 balances de digestibilidad utilizando TiO₂ como marcador (antes y después del cambio de dieta, y al final del estudio) y se muestrearon heces para el análisis del índice de disbiosis (qPCR), pH, amoníaco, ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y aminos biógenas; y sangre para biomarcadores plasmáticos (CRP & IgA).

Resultados. El desafío dietario indujo cambios significativos en la digestibilidad, la calidad de las heces y en la concentración y perfil de los AGCC, pH y amoníaco. El cambio de dieta se asoció con un marcado descenso en *Turicibacter* e incrementos en *Escherichia coli* y *Clostridium perfringens*, con incrementos transitorios en el índice de disbiosis y en las IgA. El desafío tuvo un impacto relevante sobre diferentes aminos biógenas. Poliaminas como putrescina, spermidina y cadaverina mostraron menores concentraciones con la dieta húmeda mientras que monoaminas como indol o triptófano se vieron incrementadas con cambios variables en sus metabolitos secundarios. Muchos de estos parámetros evolucionaron tras el cambio de dieta evidenciando el proceso adaptativo de la microbiota tras el desafío.

Conclusiones. Los resultados demostraron la validez del modelo para inducir cambios en el ecosistema intestinal y evidenciar los procesos adaptativos que se producen. El modelo podría ser de utilidad para evaluar la eficacia de probióticos u otros aditivos como promotores de una microbiota más resiliente.

P59. La microbiota intestinal como predictor de colonización por bacterias multirresistentes en pacientes SARS-CoV-2 en UCI. García García J¹, Díez Echave P¹,

Yuste ME², Chueca N², García F², Cabeza Barrera J², Fernández Varón E¹, Gálvez Peralta J¹, Colmenero M², Rodríguez Cabezas ME¹, Rodríguez Nogales A¹, Morón R². ¹CIBM UGR. ²Hospital Universitario Clínico San Cecilio.

Introducción. La infección por SARS-CoV-2 incrementa el número de pacientes en UCI, con mayor uso de antibióticos y riesgo de colonización por bacterias multirresistentes a antibióticos. Puesto que la infección por SARS-CoV-2 induce disbiosis intestinal, este estudio establece si ciertas bacterias actúan como biomarcadores en el riesgo de colonización en UCI.

Metodología. 17 pacientes positivos para SARS-CoV-2, y con una estancia superior a 48 horas en UCI, fueron incluidos en el estudio. Se realizó un control rutinario de la colonización y se generaron dos grupos de estudio: no colonizados y colonizados. En el momento de entrar en UCI se recogieron muestras de heces para evaluar la composición de la microbiota mediante NGS.

Resultados. La microbiota intestinal de los pacientes colonizados presentó una menor diversidad bacteriana que la de los no colonizados. Los pacientes colonizados mostraron mayor abundancia de bacterias pertenecientes a los géneros *Anaerococcus*, *Dialister* y *Peptoniphilus*. En cambio, los pacientes no colonizados mostraron mayores niveles de *Enterococcus*, *Ochrobactrum* y *Staphylococcus*. A su vez, el grupo colonizado presentó exclusivamente la presencia de *Jonquetella atrophy*. Finalmente, el análisis Lefse reveló que la detección inicial de *Dialister propionicifaciens* podría servir como biomarcador de una futura colonización por parte de MDRO en UCI, mientras que la presencia inicial de *Varibaculum cambriense*, *Citrobacter europeus* y *Proteus bacterium* R49 podrían identificarse como biomarcadores de no colonización.

Conclusiones. Este estudio piloto demuestra la existencia de diferencias en la composición inicial de la microbiota intestinal en pacientes SARS-CoV-2 que pueden influir en la colonización por MDRO. A su vez, una mayor abundancia de *Dialister propionicifaciens* en la composición de la microbiota podría servir como predictor de dicha colonización.

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Realizado por la SEMiPyP en colaboración
con la Universidad Europea

Programa único con dos itinerarios posibles:

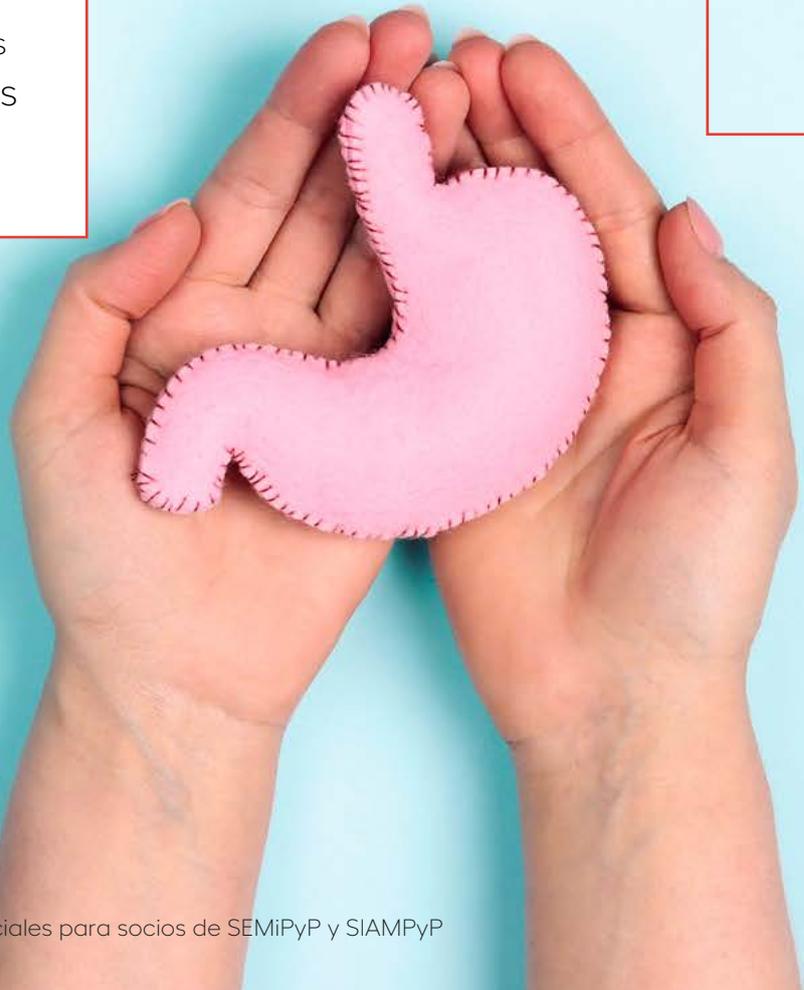
Clínico

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

ueonline@universidadeuropea.es
www.universidadeuropea.es
(+34) 918 340 192



QUALITY PROBIOTICS. COMPLETE SOLUTIONS.

LALLEMAND

LALLEMAND HEALTH SOLUTIONS

EXPERT 'Biotics™
by LALLEMAND

SMART 'Biotics™
by LALLEMAND

UNIQUE 'Biotics™
by LALLEMAND



85+
years of
Know-How

60+
countries

40+
proprietary
strains

600+
formulas

350+
publications

GUT
HEALTH

IMMUNE
HEALTH

MENTAL
HEALTH

WOMEN'S
HEALTH

SKIN
HEALTH

ORAL
HEALTH

METABOLIC
HEALTH

SPORT

healthsolutions@lallemand.com or lallemand-health-solutions.com

Follow us on 