ANALES DE
Microbiota & Probióticos & Prebióticos

SUMARIO

Editorial
Microbiota y sostenibilidad

Puesta al Día
Afectación de la microbiota humana por infección por SARS-CoV-2 durante la pandemia en diferentes grupos de edad en España. Experiencia de la Plataforma PTI Salud Global del CSIC

Resúmenes de los TFM del Máster en microbiota, probióticos y prebióticos de SEMiPyP-Universidad Europea de Madrid, curso 2022-2023

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos
Sevilla, 21-23 febrero 2024

SEMiPyP SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

SIAMP&P SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

VOLUMEN 5
NÚMERO 1
2024

Osmobiotic® IMMUNO

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

Patentado **SIN ALÉRGENOS** alimentarios*

PARA TODA LA FAMILIA

Sin gluten | **Sin lactosa** **Sin proteínas de la leche** | ALLERGEN FREE PATENTED PROBIOTICAL®

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

BOIRON®

www.boiron.es

ANALES DE
Microbiota
& Probióticos
Prebióticos

SEMiPyP
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

SIAMP&P
SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

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

COMITÉ EDITORIAL

Anales de Microbiota, Probióticos & Prebióticos

Director
Francisco Guarner

Director para Iberoamérica
Aldo Maruy

Subdirectores
Ascensión Marcos
Juan Miguel Rodríguez
Ana Teresa Abreu

Secretarios de Redacción
Guillermo Álvarez Calatayud
Teresa Requena
Christian Boggio-Marzet

Editores Territoriales
Luis Peña (España)
Jorge Amil (Portugal)
Rodrigo Vázquez (Norte y Centro América)
Fernando Medina (Sudamérica)

Coordinadores Secciones
Investigación básica: Evaristo Suárez
Investigación clínica: Rosaura Leis
Docencia: Mónica De la Fuente
Inmunonutrición: José Manuel Martín Villa
Microbiología: Abelardo Margolles
Veterinaria: Gaspar Pérez Martínez
Redes Sociales: Miguel Gueimonde

CONSEJO EDITORIAL

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

Presidente: Guillermo Álvarez Calatayud
Presidente saliente: Francisco Guarner Aguilar
Vicepresidente: 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 *(Barcelona, España)*
Vicepresidente: Aldo Maruy Saito *(Lima, Perú)*
Secretario: Guillermo Álvarez Calatayud *(Madrid, España)*
Vicesecretario: Christian Boggio-Marzet *(Buenos Aires, Argentina)*
Tesorero: Luis Peña Quintana *(Gran Canaria, España)*
Vicetesorero: Ana Teresa Abreu y Abreu *(Cd. de México, México)*

Vocales del Comité Asesor
Henry Cohen Engelman *(Montevideo, Uruguay)*
Luis Bustos Fernández *(Buenos Aires, Argentina)*
Juan Rivera Medina *(Lima, Perú)*
Armando Madrazo de la Garza *(Cd. de México, México)*
Sylvia Cruchet Muñoz *(Santiago, Chile)*
Pedro Gutiérrez Castrellón *(Cd. de México, México)*
Miguel Ángel Valdovinos Díaz *(Cd. de México, México)*

Vocales Regionales
México y Centro América
Rodrigo Vázquez Frias *(Cd. de México, México)*
León de Mezerville Cantillo *(San José, Costa Rica)*
Sud América 1
Fernando Medina Monroy *(Bucaramanga, Colombia)*
Dimas Rosa Salazar *(Santa Marta, Colombia)*
Sud América 2
Vera Lucía Sdepanian *(Sao Paulo, Brasil)*
Rosa María Cruells Álvarez *(Montevideo, Uruguay)*
Iberia
Evaristo Suárez Fernández *(Oviedo, España)*
Jorge Amil Díaz *(Oporto, Portugal)*

ergon
C/ Arboleda, 1 – 28221 Majadahonda (Madrid). Telf. 91 636 29 30
C/ Berruguete, 50 – 08035 Barcelona. Telf. 93 274 94 04
Barranca del muerto 24, Of. 603. Col. Guadalupe Inn, Álvaro Obregón. 01020 Ciudad de México. México.Telf.: + 52 (55) 36 75 37 10
www.ergon.es

ISSN: 2695-6837 Depósito Legal: M-2535-2020
© Ergon S.A. Todos los derechos reservados

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

SEMiPyP SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

SIAMP&P SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

MIEMBROS DEL CONSEJO ASESOR INDUSTRIAL

AB-BIOTICS

ADM Biopolis

BOIRON

CHR. HANSEN
Improving food & health

DANONE NUTRICIA

FAES FARMA
Cuidando el hoy y el mañana

FARMASIERRA LABORATORIOS

FICYE Foro para la Investigación de la Cerveza y Estilos de Vida

GRIFOLS

MedibiotiX by -Heel

Humana
para mamá y para mí

KERRY

LALLEMAND
LALLEMAND HEALTH SOLUTIONS

MENARINI

microomics
Small things that matter.

Nestlé

PiLeJe
LABORATOIRE

RECORDATI

Salvat

STADA
Caring for People's Health

Zambon

ZINEREO PHARMA

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

SEMiPyP SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

SIAMP&P SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Sevilla, 21-23 febrero 2024

COMITÉ DE HONOR

Excmo. Sr. D. José Luis Sanz Ruiz
Alcalde de Sevilla

Ilmo. Dr. D. Alfonso Carmona Martínez
Presidente del Real e Ilustre Colegio de Médicos de Sevilla

Ecmo. Dr. D. Carlos Infante Alcón
Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla

Dr. D. Juan Luis Pérez Navero
Presidente de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura (SPAOYEX)

Dra. Dña. Marta Casado Martín
Presidenta de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD)

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente	Federico Argüelles Martín
Secretaria	Beatriz Espín Jaime
Vocales	Federico Argüelles Arias Esther Díaz Carrión Mª Dolores Falcón Neyra Antonio Millán Jiménez Mª Lourdes Moreno Amador Olaf Neth Joaquín Reyes Andrade Alejandro Rodríguez Martínez Carolina Sousa Martín

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

AVALADO CIENTÍFICAMENTE

En el manejo del cólico infantil

colimil® baby

Alivio natural comprobado en la reducción del llanto diario[1]

CN 176126.2

En el manejo de la gastroenteritis

electrolit®

Rehidratación oral en caso de vómitos y diarrea[2]

CN 166549.2

rotagermine®

Ayuda al reequilibrio de la flora intestinal[3]

CN 180799.1

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.el. **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.

Y para el alivio natural de náuseas, vómitos y molestias digestivas

NUEVO

Nausealiv®

Complemento alimenticio a base de jengibre, melisa, L-Alanina, vitaminas B1, B2 y B6 y citrato de sodio

CN: 213717.2

Humana
para mamá y para mí

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

SEMiPyP SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

SIAMP&P SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

VOLUMEN 5 • NÚMERO 1 • 2024

SUMARIO

EDITORIAL

1 **Microbiota y sostenibilidad**
G. Álvarez Calatayud, M. De la Fuente del Rey, T. Requena Rolanía, R. Leis Trabazo, B. Espín Jaime

PUESTA AL DÍA

4 **Afectación de la microbiota humana por infección por SARS-CoV-2 durante la pandemia en diferentes grupos de edad en España. Experiencia de la Plataforma PTI Salud Global del CSIC**
I. Gutiérrez-Díaz, N. Molinero, V. Tolosa-Enguís, C. Bäuerl, M.C. Collado, M.V. Moreno-Arribas, Y. Sanz, S. Delgado

11 RESÚMENES DE LOS TFM DEL MÁSTER EN MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS DE SEMIPYP-UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, CURSO 2022-2023

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos
Sevilla, 21-23 febrero 2024

CURSO BÁSICO DE MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS PARA DIETISTAS-NUTRICIONISTAS

35 **Dieta y microbioma intestinal**
F. Guarner Aguilar

40 **Probióticos. Papel que juegan en la obesidad y malnutrición**
A. Romero-Agrelo, I. Izquierdo-López, L. Rivas-Rodríguez, R. Picáns-Leis, R. Vázquez-Cobela, R. Leis

45 **Prebióticos. Importancia de la fibra dietética**
A. Clemente

47 **El microbioma en las alergias e intolerancias alimentarias**
J.J. Díaz Martín

CURSO BÁSICO DE MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS PARA ODONTÓLOGOS

50 **Los efectos de la microbiota oral en la salud bucodental y sistémica**
B.T. Rosier

53 **Oral probiotics and prebiotics**
N. Molinero García

58 **Probióticos en la cavidad oral**
A.J. Flichy

CURSO BÁSICO DE MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS PARA MATRONAS

61 **Mastitis: el lado oscuro de la lactancia**
J.M. Moreno Villares

65 **La vagina y su microbiota; contribución a la salud reproductiva**
E. Suárez

SUMARIO

CONFERENCIA DE APERTURA

69 **Efecto de los probióticos en la salud durante el embarazo y en lactantes de hasta un año: estudio aleatorizado, doble-ciego y controlado por placebo**
S.E. Caballero Calero, S. El Salti, M.L. Oula, S. Binda

CONFERENCIA DE INAUGURACIÓN

72 **Seguridad del uso de los probióticos durante el embarazo y la lactancia**
J.M. Rodríguez Gómez

MESA REDONDA: GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA

75 **Microbiota y enfermedad inflamatoria intestinal**
M. Guembe

79 **Evidencia científica sobre el empleo de probióticos en Gastroenterología Pediátrica. Guías de Práctica clínica**
J.J. Díaz Martín

MESA REDONDA: NUEVOS AVANCES EN INVESTIGACIÓN EN MICROBIOTA

83 **La transmisión interpersonal de la microbiota**
M. Valles-Colomer

85 **The effect of diet on the genetic adaptation of the gut keystone species**
T. Dapa

MESA REDONDA: MICROBIOTA Y ALERGIA. SEMIPYP-SEAIC

88 **Influencia de la microbiota intestinal en la respuesta alérgica**
P. Ojeda

92 **Empleo de probióticos y prebióticos en la prevención y el tratamiento de la alergia a los alimentos**
P. Cabrera Freitag

95 **Empleo de probióticos y prebióticos en la prevención y el tratamiento de la dermatitis atópica**
T. Garriga-Baraut

MESA REDONDA: MICROBIOTA, ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA. SEMIPYP-GEMBIOTA

101 **Microbiota y papel de los antivirales/antirretrovirales en las infecciones por VIH/VHC**
P. Pérez-Matute, J.A. Oteo

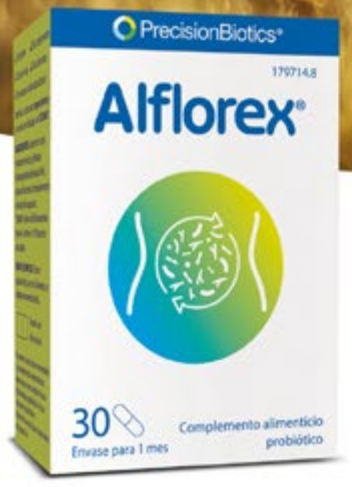
105 **Microbiota nasofaríngea: buenos y malos «influencers» para la infección respiratoria en Pediatría**
C. Muñoz-Almagro

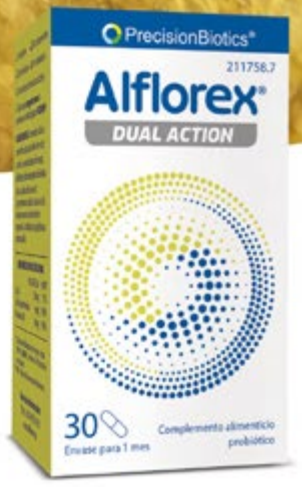
108 **Beneficio del empleo de probióticos junto a fármacos en las enfermedades infecciosas**
S.T. Tapia Paniagua

PrecisionBiotics®

Alflorex®

te ofrece tres probióticos específicos para el cuidado de tu salud intestinal, adaptados a cada necesidad y etapa de la vida.





Alflorex®

Indicado para el manejo de los síntomas gastrointestinales del Síndrome del Intestino Irritable: (hinchazón, dolor abdominal, flatulencia).

Children's Alflorex®

En los trastornos gastrointestinales funcionales asociados a dolor abdominal no especificado en niños y adolescentes.

Alflorex® Dual Action

Una combinación probiótica específica para actuar sobre el eje microbiota-intestino-cerebro y ayudar a controlar los síntomas físicos y psicológicos asociados al colon irritable.

FARMASIERRA LABORATORIOS
Innovando para la Salud

Ctra. de Irún, km 26,200
28709, San Sebastián de los Reyes (Madrid)
Tel.: +34 916 570 659
www.farmasierra.com
www.alflorex.es

SUMARIO

MESA REDONDA: TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS. SLNG

112 **Eje microbiota-intestino-cerebro**
C. Boggio-Marzet

115 **Test del aire espirado: SIBO y más allá**
L. Bustos Fernández

TALLER PEDIATRÍA

118 **Previniendo las perturbaciones de la microbiota en los niños mediante la alimentación**
A. Millán, A. Muñoz, A. Rodríguez

TALLER TRASFERENCIA FECAL

121 **Transferencia de microbiota fecal**
R. del Campo, J. Basterra, C. Morales, M.J. Rodríguez

TALLER FARMACÉUTICOS

122 **Conocimiento y manejo de los probióticos y prebióticos por el farmacéutico**
I. Madero, A. Solano, Á. Puebla

TALLER ALIMENTOS FUNCIONALES

127 **Alimentos funcionales. Definiciones y tipos**
L. de la Sen de la Cruz, S. Amorós Villaverde, I. Perea Fuentes, L. Oliva García, A. Palacios Bermejo, I. Comino Hidalgo

131 **Fibra dietética**
S. Amorós Villaverde, I. Perea Fuentes, L. Oliva García, A. Palacios Bermejo, E. Rodríguez Pascual, I. Comino Hidalgo

134 **Productos lácteos fermentados. Beneficio de los mismos en la dieta pediátrica**
I. Perea Fuentes, B. Herrero Hernanz, M. Salvador Rodríguez, L. Oliva García, A. Palacios Bermejo, E. Rodríguez Pascual, L.de la Sen de la Cruz, F.J. Rodríguez Represa

TALLER ¿QUÉ SABEMOS DE LOS PROBIÓTICOS?

137 **Probióticos, prebióticos, simbióticos, postbióticos… conceptos generales**
L. Oliva García, A. Palacios Bermejo, E. Rodríguez Pascual, L. de la Sen de la Cruz, S. Amorós Villaverde, I. Mingueza de la Paz

140 **Qué no hacer al emplear probióticos**
A. Palacios Bermejo, E. Rodríguez Pascual, L. de la Sen de la Cruz, S. Amorós Villaverde, I. Perea Fuentes, L. Pozo Díaz, G. Álvarez Calatayud

The time for biosolutions is now.

That's why Chr. Hansen and Novozymes have become Novonesis.

We combine innovative technology with the power of microbiology to create biosolutions

For business.
For humanity.
For the planet.

We already work with thousands of customers in 30+ industries to create impactful solutions. We can't wait to collaborate with you to better our world with biology

novonesis

novonesis.com

SUMARIO

143 **Seguridad en el empleo de probióticos**
E. Rodríguez Pascual, L. de la Sen de la Cruz, S. Amorós Villaverde, I. Perea Fuentes, L. Oliva García, P. Blanco Olavarri

MESA REDONDA: PATOLOGÍA DE LA MUJER. SEMIPYP-AEEM

146 **Probióticos vaginales**
F. Losa Domínguez

MESA REDONDA: MICROBIOTA Y ESTILO DE VIDA

150 **Microbiota y síndrome metabólico**
F.J. Tinahones Madueño

151 **Microbiota y obesidad**
Y. Sanz

MESA REDONDA: EMPLEO DE PROBIÓTICOS EN LA POBLACIÓN INFANTIL. SIAMPYP

153 **Probióticos y prebióticos en el periodo perinatal. Evidencia científica**
J. Díez-Delgado

158 **Uso de probióticos y prebióticos en la prevención de las enfermedades en la infancia**
C. Boggio-Marzet

162 **Qué hay de nuevo en el empleo de probióticos en la adolescencia**
C. Coronel Rodríguez, B. Flores Méndez

167 **Uso de preparados probióticos por los pediatras de LATAM**
R. Vázquez Frias

MESA REDONDA: NUEVOS RETOS EN INVESTIGACIÓN SOBRE PROBIÓTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES

170 **Avances en la investigación en alimentos funcionales y prebióticos**
F.J. Moreno

172 **Influencia de los alimentos fermentados en la microbiota**
E. Nova, L.E. Díaz, A. Marcos

177 **Beneficios de los productos lácteos fermentados**
M. Gueimonde Fernández

SUMARIO

SESIÓN DE DIVULGACIÓN

180 **Encuesta sobre la percepción social y el consumo de probióticos en un sector de la población española**
E. Rengel Gómez, E. Parga Dans, P. Alonso González, M. Arroyo Calatayud

185 **Homenaje al Dr. Francisco Muñoz Seca: 'La gastroenteritis de los niños y su tratamiento por los fermentos'**
M. Muñoz Zarzuela

CONFERENCIA DE CLAUSURA

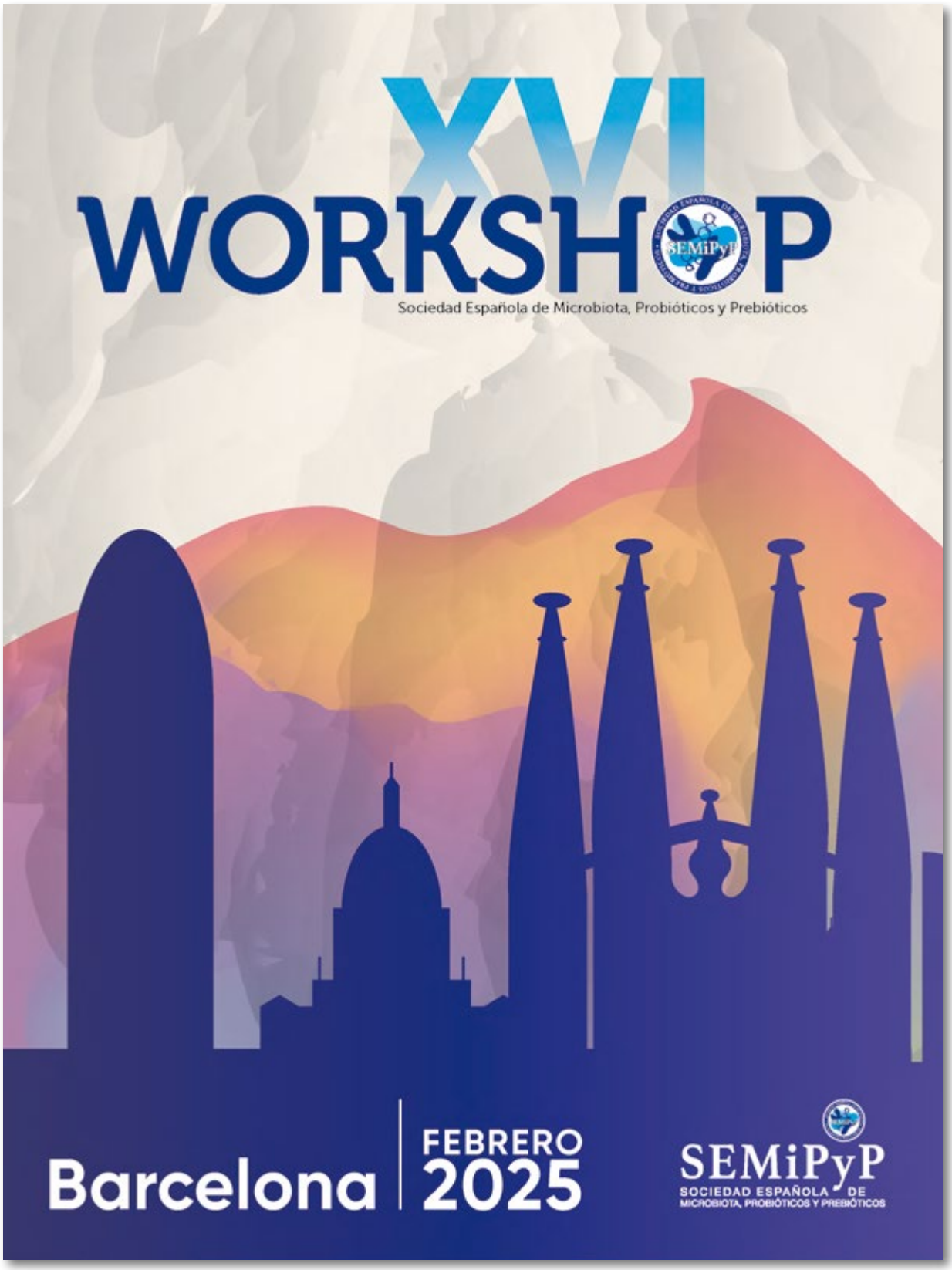
189 **Gut microbiota in early life: Impact on neurodevelopmental outcomes**
R. Diaz Heijtz

194 COMUNICACIONES ORALES

202 POSTERS

XVI WORKSHOP

Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos



Barcelona | FEBRERO 2025

SEMiPyP
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Editorial

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Microbiota y sostenibilidad

Guillermo Álvarez Calatayud, Mónica De la Fuente del Rey, Teresa Requena Rolanía, Rosaura Leis Trabazo, Beatriz Espín Jaime

Junta Directiva de la Sociedad Española de MIcrobiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP)

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

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):1-3

"No estamos solos y, por tanto, no pretendamos vivir solos porque no es posible. Los microbios son esenciales en el ecosistema terrestre"[1]

Desde que en junio de 2015 la ONU planteara la necesidad de urgencia de nombrar 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible en la Agenda 2030[2] con la finalidad de: "*Satisfacer las necesidades de las generaciones presentes sin comprometer las posibilidades de las del futuro para atender sus propias necesidades"* (Informe Brundtland, 1987)[3], el concepto de *sostenibilidad* no solo forma parte de nuestras vidas, sino que suele estar bastante presente en los lemas de los congresos sobre Ciencias de la Salud (Fig. 1).

Otro término que también está muy de moda y que compete directamente a nuestra sociedad científica es el de *microbiota*. Solo hay que recordar que el último Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica, otorgado en 2023, recaló en los biólogos estadounidenses Jeffrey Gordon y Everett Peter Greenberg y en la bioquímica estadounidense Bonnie Lynn Bassler, por sus contribuciones a nuevos enfoques que reconocen el papel imprescindible de las comunidades de microorganismos en la vida sobre la Tierra, incluyendo la de los seres humanos[4].

Ya anticipábamos en un editorial de esta misma revista la importancia y el papel que juega el microbioma en el binomio salud/enfermedad donde según la base de datos Disbiome se le ha relacionado con más de trescientas enfermedades[5], siendo el avance en el conocimiento sobre la microbiota uno de los progresos científicos más relevantes del presente siglo y, aunque todavía queda mucho por comprender y un largo camino que recorrer, sin duda estamos en la senda de una nueva era en el estudio de la relación entre los microorganismos y el resto de los seres vivos[6].

De hecho, en la celebración del *World Microbiome Day* (Día Mundial del Microbioma), que se realiza desde 2018 el 27 de junio, se ha abordado la relación entre la microbiota y la sostenibilidad en diversas ocasiones. La idea de la celebración de este día nació con el objetivo de divulgar el concepto de que el mundo microbiano que nos rodea contiene elementos funcionales esenciales no solo para nuestro propio organismo, sino para la sostenibilidad de las condiciones de vida en el globo terrestre[7]. Cada año tiene un tema conductor y, precisamente en 2021 con la finalidad de sensibilizar sobre la relevancia de los microbiomas para contribuir a un futuro sostenible, el lema fue *Sostenibilidad.*

Los eventos celebrados en conmemoración del *World Microbiome Day* en 2021 (en plena pandemia del COVID-19) nos recordaron la importancia de los microorganismos para mantener la salud de los ecosistemas, hecho que tiene un enorme impacto en la salud y en el equilibrio de los entornos en los que vivimos. Las microbiotas que se encuentran en el suelo donde permite fijar el nitrógeno para que las plantas lo pueden utilizar. Además, los microbiomas del océano producen la mayor parte del oxígeno que respiramos y pueden absorber tanto dióxido de carbono como las plantas de la tierra. En conjunto, los microbiomas contribuyen activamente a la limpieza del medio ambiente, al sostenimiento de los sistemas alimentarios, a la mitigación del cambio climático y al mantenimiento la salud de las personas, animales y plantas[8,9]. En años posteriores el enfoque de la sostenibilidad ha vuelto a ser abarcado de una u otra manera y, de este

Figura 1. Objetivos de desarrollo sostenible (OMS).

Tabla 1. Lemas de World Microbioma Day.

Año	Lema
2018	Mundo microbiano
2019	Resistencia a los antibióticos
2020	Diversidad
2021	**SOSTENIBILIDAD**
2022	Microbiomas para la vida
2023	Microbios y alimentos

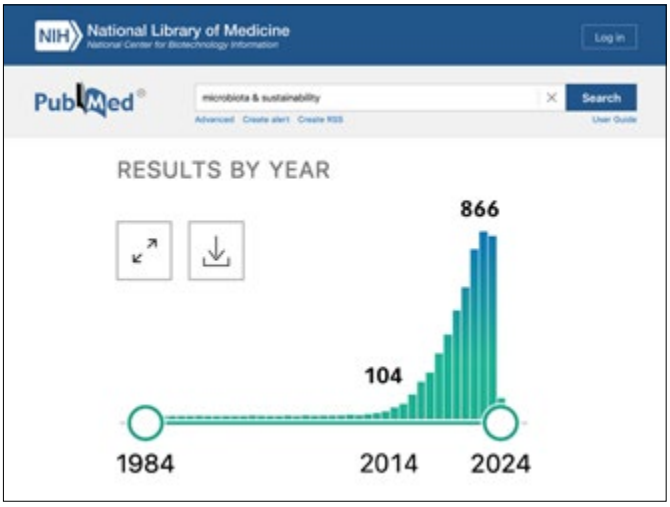


Figura 2. Artículos científicos indexados en la base de datos Pub Med sobre Microbiota& Sustainability.

modo, el lema de 2023 fue el de *Microbios y alimentos* con el subepígrafe de "*Trasformando alimentos para un planeta más saludable*" (Tabla 1).

Para entender el interés que sustenta la relación entre la microbiota y la sostenibilidad, basta con hacer una búsqueda bibliográfica de los artículos científicos indexados en la base de datos médica *Pub Med* cruzando los térmicos *Microbiota & Sustainability* para observar un aumento exponencial de publicaciones en menos de una década[10] (Fig. 2). Fiel reflejo de ello es la ponencia sobre *Dieta sostenibilidad y microbiota* que impartirá la doctora Sara González en el XV Workshop de la SEMipyP a celebrar en Sevilla en 2024.

Ya en 2017, el microbiólogo navarro, el profesor Ignacio López-Goñi (conferenciante en nuestro Workshop celebrado en 2023 en Pamplona) en su interesante y didáctico blog, señalaba que de los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible en la Agenda 2030 marcados por la OMS, doce de ellos tenían que ver, de alguna forma, con los microorganismos. En la figura 1 se observará que la microbiota puede intervenir directa o indirectamente con los objetivos números 1, 2, 3 (salud y bienestar), 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14 y 15. El resumen que hacía el reconocido experto era que no solo nuestra salud depende de las microbiotas, sino que los microorganismos, que se encuentran repartidos en todas partes, pueden ayudarnos a sostener el planeta y, en definitiva, la vida en él[11].

Aunque hemos señalado expresamente por su obviedad el Objetivo 3 ("*Garantizar una vida sana y promover el bienestar*

en todas las edades"), el papel que puede jugar la microbiota en el desarrollo sostenible de nuestro planeta y, en definitiva, de todos los seres vivos es incuestionable y, con seguridad, necesitaríamos una editorial para cada Objetivo de Desarrollo Sostenible. Así, por ejemplo, hemos encontrado referencias relacionadas con estos dos términos con los alimentos funcionales[12], el cambio climático[13], la producción animal[14], la agricultura[15] o la resistencia a los antibióticos[16].

En resumen, es indudable que mantener un mutualismo con nuestros propios microorganismos es importante para preservar una salud adecuada. Además, el enfoque *"One World, one Health"* reconoce que la salud de las personas está relacionada con la salud de los animales y con un ambiente saludable. Es imprescindible que abordemos cuanto antes un desarrollo sostenible de la Tierra para nosotros y las generaciones futuras. Y la contribución de los microorganismos (las microbiotas que están en todas partes: seres vivos, alimentos, océanos, etc.) es fundamental para este logro.

Bibliografía

1. Guarner Aguilar F. World Microbiome Day. Disponible en: https://www.elprobiotico.com/world-microbiome-day/.
2. ONU (22 de julio de 2015). «Memoria del Secretario General sobre la labor de la Organización». Disponible en: https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N15/228/31/PDF/N1522831.pdf?OpenElement.
3. Larrouyet C. Desarrollo sustentable. Origen, evolución y su implementación para el cuidado del planeta. (Trabajo final integrador). Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, Argentina; 2015. RIDAA-UNQ Repositorio Institucional Digital de Acceso Abierto de la Universidad Nacional de Quilmes. Disponible en: http://ridaa.unq.edu.ar/handle/20.500.11807/154.
4. Premio Princesa de Asturias 2023 de la Investigación Científica y Técnica. La Nueva España (7/6/2023). Disponible en: https://www.premiosprincesa.es/premio-princesa-asturias-investigacion-cientifica-y-tecnica.html
5. Disbiome database: linking the microbiome to disease. Disponible en: https://disbiome.ugent.be/home.
6. Álvarez Calatayud G, De la Fuente del Rey M, Requena Rolanía T, Sánchez-Valverde Visus F. La microbiota como eje del binomio salud/enfermedad. An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023; 4(1): 1-2.
7. Álvarez Calatayud G, Guarner Aguilar F, Margolles Barros A, Rodríguez Gómez JM. World Microbiome Day (Día Mundial del Microbioma). An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2022; 3(2): 55-6.
8. All creatures great and small: celebrating the microbiome. Commun Biol. 2021; 4(1): 806.
9. Fackelmann G, Gillingham MAF, Schmid J, Heni AC, Wilhelm K, Schwensow N, et al. Human encroachment into wildlife gut microbiomes. Commun Biol. 2021; 4(1): 800.
10. Pub Med: Microbiota & Sustainability. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=microbiota%20%26%20sustainability
11. López-Goñi I. Los microbios y el desarrollo sostenible. (2/9/2017). Disponible en: https://microbioblog.es/los-microbios-y-el-desarrollo-sostenible.
12. Rastogi YR, Thakur R, Thakur P, Mittal A, Chakrabarti S, Siwal SS, et al. Food fermentation - Significance to public health and sustainability challenges of modern diet and food systems. Int J Food Microbiol. 2022; 371: 109666.
13. Gonzalez-Recio O, Scrobota N, López-Paredes J, Saborío-Montero A, Fernández A, López de Maturana E, et al. Review: Diving into the cow hologenome to reduce methane emissions and increase sustainability. Animal. 2023; 17 Suppl 2: 100780.
14. Muñoz-Tamayo R, Davoudkhani M, Fakih I, Robles-Rodriguez CE, Rubino F, Creevey CJ, Forano E. Review: Towards the next-generation models of the rumen microbiome for enhancing predictive power and guiding sustainable production strategies. Animal. 2023 [En prensa]. https://doi.org/10.1016/j.animal.2023.100984
15. Thakur N, Nigam M, Mann NA, Gupta S, Hussain CM, Shukla SK, et al. Host-mediated gene engineering and microbiome-based technology optimization for sustainable agriculture and environment. Funct Integr Genomics. 2023; 23(1): 57.
16. Dietert RR, Dietert JM. The microbiome and sustainable healthcare. Healthcare (Basel). 2015; 3(1): 100-29. doi: 10.3390/healthcare3010100.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Afectación de la microbiota humana por infección por SARS-CoV-2 durante la pandemia en diferentes grupos de edad en España. Experiencia de la Plataforma PTI Salud Global del CSIC

Isabel Gutiérrez-Díaz[1], Natalia Molinero[2], Verónica Tolosa-Enguís[3], Christine Bäuerl[4], Maria Carmen Collado[4], M. Victoria Moreno-Arribas[2], Yolanda Sanz[3], Susana Delgado[1]

[1]Grupo MicroHealth. Instituto de Productos Lácteos de Asturias-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC)/ Instituto Biosanitario del Principado de Asturias (ISPA). Asturias. [2]Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CIAL-CSIC/UAM). Madrid. [3]Microbioma, Nutrición y Salud, Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC). Valencia. [4]Grupo de Bacterias Lácticas y Probióticos, Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC). Valencia.

Correspondencia: S. Delgado (sdelgado@ipla.csic.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):4-10

Relación entre la microbiota y la COVID-19

Desde la llegada del virus SARS-CoV-2 a principios del año 2020, el estudio y conocimiento de los factores implicados en la infección e impacto del virus en la salud han ido en aumento. Dentro de la Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI) denominada Salud Global del Consejo Superior de Investigaciones Científica (CSIC) varios grupos de investigación ahondaron esfuerzos para estudiar la microbiota humana, por su importancia en la protección frente a infecciones, para entender el posible papel que pueda ejercer en la infección por SARS-CoV-2 así como en la sintomatología y gravedad. Aunque no hay conclusiones definitivas, diversos trabajos en estos años han apuntado a que la composición y función de la microbiota (lo que se conoce como microbioma) pueden ser claves en la susceptibilidad individual[(1,2)] y en la progresión de la COVID-19[(3)]. La tasa de afectación y severidad de la enfermedad han variado en los distintos grupos etarios, con mayor afectación en ancianos y menor incidencia en la población pediátrica, en su gran mayoría asintomáticos.

Si bien los síntomas más típicos son respiratorios, hoy sabemos que la COVID-19 puede presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, afectando a diversos órganos y sistemas. Entre estos es de destacar los síntomas gastrointestinales, como diarrea, vómitos, náuseas y dolor abdominal. En la infección por SARS-CoV-2 está implicado el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La expresión de ACE2 es elevada en las células del epitelio respiratorio, pero también en las células epiteliales gastrointestinales[(4)]. Se sabe ya desde hace tiempo que ACE2 regula la microbiota intestinal controlando indirectamente la secreción de péptidos antimicrobianos[(5)]. En este artículo de puesta al día se resume el estado del arte, la experiencia y los avances que se han reportado en el contexto de los paquetes de trabajo WP5 y WP10 de la PTI Salud Global del CSIC en relación a alteraciones del microbioma e infección por

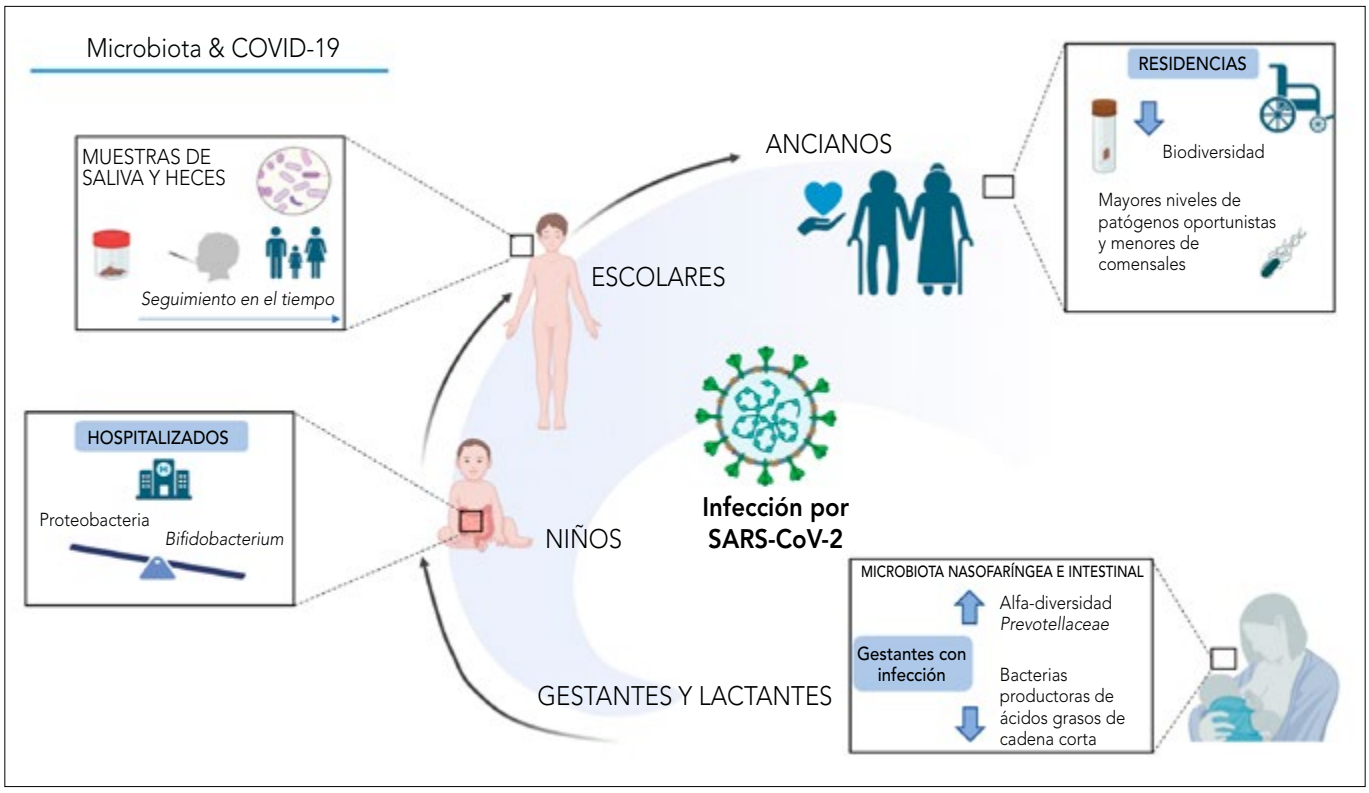


Figura 1. Infografía sobre estudios de microbiota y COVID-19 en el marco de la PTI Salud Global del CSIC.

SARS-CoV-2 durante la pandemia en distintos grupos de edad en España (Fig. 1), especialmente en aquellas etapas de la vida como la infancia o la vejez en las que se sabe que hay cambios importantes y la microbiota es más vulnerable a factores influyentes.

Si bien aún es necesario esclarecer si disbiosis previas pueden favorecer cuadros clínicos más severos o es la propia infección la que provoca modificaciones en la microbiota, diferentes estudios han mostrado como los cambios en el microbioma pueden ser persistentes, más allá de haber superado la infección[6-8].

Microbioma e infección por SARS-CoV-2 en los distintos grupos de edad

1. Gestantes y lactantes

Durante el embarazo, la microbiota experimenta cambios que pueden influir en la salud tanto de la madre como del feto en desarrollo. Estudios recientes sugieren que cambios inmunológicos y en la microbiota intestinal durante la gestación podrían influenciar la susceptibilidad de la mujer a la infección por el SARS-CoV-2[9]. Además, la infección también puede afectar a la microbiota intestinal, provocando disbiosis e inflamación[10]. Dentro del WP5 de la PTI Salud Global del CSIC se realizó un estudio transversal con mujeres gestantes seleccionadas aleatoriamente donde se analizó la microbiota nasofaríngea, así como la microbiota fecal mediante metataxonómica (secuenciación de amplicones del ADNr 16S). En el estudio se encontraron diferencias en la composición general de la microbiota nasofaríngea e intestinal en las embarazadas con infección por SARS-CoV-2 en comparación con las gestantes sin infección (anticuerpos frente al SARS-CoV-2 negativos). En la microbiota nasofaríngea de las mujeres con COVID-19 se observó una mayor abundancia relativa de los filos Tenericutes (actual Mycoplasmatota) y Bacteroidetes (actual Bacteroidota) y una mayor representación de miembros de la familia *Prevotellaceae* en comparación con mujeres sanas (negativas y prepandemia). Las mujeres infectadas mostraron un patrón diferente en el perfil de beta-diversidad, así como en los índices de alfa-diversidad con una mayor diversidad determinada mediante el índice de Shannon[11]. Respecto a la microbiota intestinal de las mujeres infectadas al final de embarazo se observaron también cambios en diversidad alfa, siendo menores los índices de diversidad y riqueza en las mujeres con infección activa por SARS-CoV-2 comparadas con mujeres con infección pasada o mujeres negativas. También se observaron cambios en la beta-diversidad entre mujeres positivas y mujeres negativas para la infección por SARS-CoV-2. Las mujeres con infección activa mostraron

igualmente a nivel intestinal una mayor abundancia relativa de miembros de la familia *Prevotellaceae*, así como un aumento de patógenos potenciales como miembros de los géneros *Campylobacter* y *Porphyromonas*, y una reducción de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCCs) como miembros de la familia *Lachnospiraceae*, como *Faecalibacterium* y *Ruminococcus*. En este estudio se observó una asociación entre la microbiota intestinal, la edad materna y la mayor sintomatología por infección SARS-CoV-2 si bien es necesario un mayor número de trabajos para confirmar estas observaciones[11].

En relación a la lactancia, diversos estudios han mostrado el impacto que la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 tiene sobre la lactancia materna[12]; 1) no se ha hallado restos del virus en ninguna de las muestras de leche analizadas y 2) la mayoría presentaron anticuerpos específicos frente al SARS-CoV-2, tanto en mujeres infectadas de forma natural como en vacunadas. En este último caso, los niveles de anticuerpos variaron según la vacuna recibida. Además, diversos trabajos han reflejado el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en la composición de la leche materna, incluyendo el perfil de minerales y el perfil de metabolitos[13-15], sin embargo, la evidencia en el impacto del perfil de la microbiota de la leche materna y su papel en la microbiota de lactantes es aún limitado. Por ello se realizó un estudio transversal con mujeres lactantes con infección activa (n= 80) así como un estudio longitudinal (n= 70) de mujeres lactantes con vacunación frente a la COVID-19, analizando la composición microbiana de la leche materna mediante metataxonómica y estudiando el impacto de las diferentes vacunas en la microbiota de la leche. Se observó una menor abundancia del género *Streptococcus* y una mayor abundancia de miembros del género *Bacillus* en las mujeres infectadas frente a las mujeres sanas pre-pandemia. Aunque no se encontraron diferencias significativas en los índices de alfa-diversidad, si se observaron cambios en la beta-diversidad entre muestras de mujeres infectadas y muestras pre-pandemia.

2. Infancia

A lo largo de estos últimos años diversos autores han descrito en adultos diferencias en los patrones microbianos de colonización a nivel intestinal entre pacientes infectados por SARS-CoV-2 y controles sanos, si bien las evidencias en niños son más escasas.

En lactantes, se realizó un estudio transversal con neonatos nacidos de mujeres lactantes con infección activa (n= 30) comparados con neonatos de mujeres sanas pre-pandemia (n= 30), valorando también el impacto de la vacunación materna en la microbiota del lactante[15]. Se obtuvieron así datos sobre la microbiota intestinal de bebes alimentados con leche materna de mujeres infectadas, así como de mujeres vacunadas. Los resultados mostraron que los bebes de mujeres infectadas presentaban menor abundancia relativa del género *Bifidobacterium* y una mayor diversidad microbiana comparados con los lactantes de las mujeres pre-pandemia[15].

Fruto también del trabajo del grupo WP5 dentro de la PTI salud global del CSIC, se estudiaron las diferencias en la composición de la microbiota intestinal por metataxonómica entre niños de corta edad (menores de 2 años) ingresados por COVID-19 durante la pandemia en España y controles pareados en edad y sexo sanos sin infectar. Se observó un perfil microbiano diferencial entre pacientes pediátricos que requirieron hospitalización y el grupo de controles sanos[16]. Los datos obtenidos mostraron una reducción significativa de las abundancias relativas de secuencias pertenecientes al filo Actinobacteria (actual Actinomycetota), así como a la familia *Bifidobacteriaceae*, en las heces de los pacientes, mientras que en éstos las secuencias de Proteobacteria (actual Pseudomonadata) y Bacteroidetes fueron más abundantes. En un trabajo recientemente publicado en niños infectados con la variante Omicron se corrobora las mayores abundancias observadas de miembros de los filos Proteobacteria y Bacteroidetes en la microbiota intestinal de pacientes[17]. En el caso de los niños de corta edad hospitalizados con COVID-19, en la reducción de bifidobacterias fue especialmente llamativo la menor abundancia de secuencias perteneciente a la especie *Bifidobacterium breve* (en este caso determinada por secuenciación de amplicones de regiones intergénicas espaciadoras, o ITS)[16] (Fig. 2). *B. breve* esta descrita como uno de los primeros colonizadores del intestino infantil[18] y, su presencia se ha descrito como crucial para el correcto desarrollo del sistema inmune[19]. Es en la infancia donde precisamente se establece una buena modulación por parte de la microbiota del sistema inmune competente, y precisamente en esta etapa donde hay menos estudios de microbiota e infección por SARS-CoV-2, precisamente por ser los niños el grupo menos afectado durante la pandemia. En concordancia con los datos reportados aquí, trabajos similares en niños con COVID-19 encontraron también una reducción en la abundancia de Actinobacterias en la microbiota de pacientes en comparación con controles en otros países como Italia y China[20,21]. Si bien en algunos casos se trata de estadios iniciales de la infección o paciente asintomáticos, se observaron también depleciones en otra especie de bifidobacterias primordial en esta etapa. En este caso, *Bifidobacterium bifidum* en niños también de corta edad (menores de 2 años) en Estados Unidos[22].

3. Escolares y entorno familiar

La pandemia de la COVID-19 supuso cambios radicales en la vida de todos, también en la de los niños en edad escolar y sus familias. Dentro del WP5 y al inicio del curso escolar de 2020/2021 comenzó un estudio para evaluar la transmisión del SARS-CoV-2 en los centros educativos y núcleos familiares. Para ello se contó con la participación de 28 centros educativos de Paterna (Valencia) donde se reclutaron a 369 unidades familiares. La cohorte estaba formada

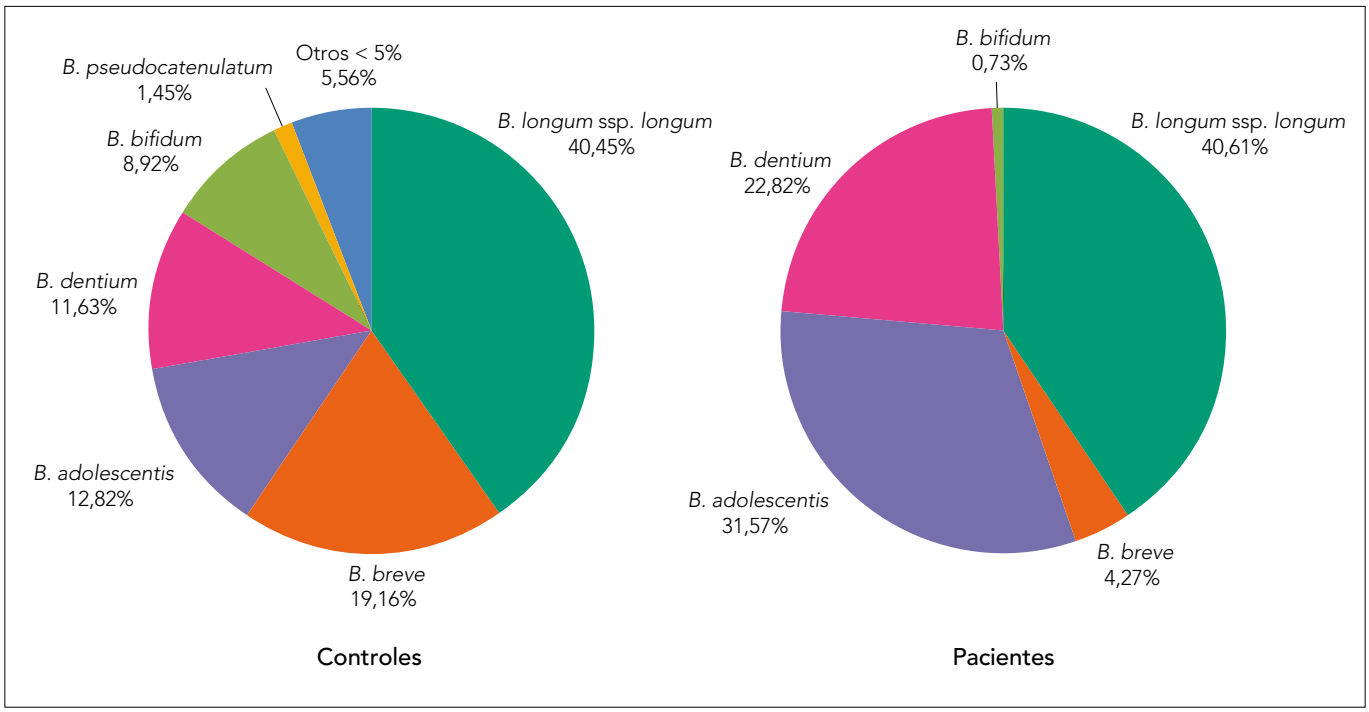


Figura 2. Abundancia relativa de especies de bifidobacterias en controles y pacientes hospitalizados de 0 a 3 meses.

por un total de 932 sujetos (506 sujetos de 3-17 años y 426 de 18-83 años de edad) que no habían pasado a infección por el SARS-CoV-2 (confirmado mediante pruebas serológicas de detección de IgM/IgG en sangre). El reclutamiento de los participantes requirió aproximadamente de 2 meses en el que se recogieron muestras de heces, saliva y se realizó un exhaustivo cuestionario en el que se recopiló información relativa a los hábitos de vida, dieta, actividad física e historia clínica, entre otros parámetros. Se llevó a cabo un seguimiento mensual de estos sujetos durante un año y se recogieron muestras de heces y saliva a todos aquellos que fueron diagnosticados de COVID-19 en tres puntos diferentes de la infección (tras el diagnóstico, a la alta clínica y al mes de haber recibido el alta). Durante el seguimiento de los participantes, un total de 121 sujetos (57% niños entre 3-17 años y 43% adultos entre 18-83) se infectaron con el SARS-CoV-2, lo que posibilitó la recogida de un total de 357 muestras de heces en diferentes fases de la infección. Las muestras de heces de los sujetos infectados y las de los controles (sujetos que no se infectaron durante el estudio) pareados por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) se utilizaron para realizar comparaciones mediante análisis metagenómico por *shotgun*. Además, se determinaron diferentes parámetros bioquímicos y metabolómicos en estas muestras. El objetivo es descifrar la composición y perfiles funcionales del microbioma de estos sujetos antes, durante y después de la infección por el SARS-CoV-2 y compararlos antes de la infección con los sujetos que no se infectaron. Una de las hipótesis de partida es que la composición de la microbiota intestinal podría actuar como un indicador de la predisposición y severidad de la infección por el SARS-CoV-2[9]. La replicación del virus en los enterocitos intestinales se ha descrito en diversos estudios[23,24]. Asimismo, el intestino alberga la mayor concentración de células inmunocompetentes en el cuerpo, desempeñando, junto con la microbiota, una función crucial en la respuesta inmunológica a nivel local y sistémico, destacando su relevancia en la respuesta a las infecciones virales[25-27].

Diferentes estudios llevados a cabo en cohortes de todo el mundo han demostrado que se produce una disminución en diversidad bacteriana y una reducción en la abundancia de bacterias productoras de AGCC, pertenecientes a las familias *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* y *Eubacteriaceae*, en los pacientes con COVID-19. Por otro lado, se ha observado un aumento de patógenos oportunistas de la familia *Enterobacteriaceae* en pacientes con COVID-19 en comparación con controles[28-32]. En consecuencia, es previsible que en este estudio también se detecten alteraciones en el microbioma durante el curso de la infección que, posiblemente estén relacionadas con la respuesta inflamatoria al virus; de hecho, la disbiosis asociada al SARS-CoV-2 en estudios previos también se ha vinculado a respuestas inflamatorias[9]. Más importante aún, es la posibilidad de detectar alteraciones en el microbioma intestinal relacionadas con la mayor o menor vulnerabilidad al SARS-CoV-2 antes de que se produjera la infección, lo que permitiría diseñar estrategias predictivas y preventivas.

Con respecto a la transmisión del virus en este estudio se ha observado que parece que los centros educativos no actuaron como focos importantes de transmisión del virus entre los alumnos. Gracias a las medidas impuestas no se observaron tasas de prevalencia de la COVID-19 superiores al 40% en la mayoría de los centros. Según Viner y cols. (2022) la prevalencia de la infección en los colegios se asoció a la incidencia de la infección en la comunidad y no se detectaron diferencias significativas en la transmisión del virus entre niños y adultos en el hogar[33].

4. Tercera edad

La COVID-19 impactó drásticamente en la población anciana, especialmente en las personas mayores que viven institucionalizadas en residencias. El conocimiento sobre los cambios en la microbiota intestinal a lo largo de nuestra vida y especialmente en la tercera edad es cada vez más amplio, y actualmente se considera al microbioma como uno de los principales moduladores del envejecimiento saludable[34]. Sin embargo, el reclutamiento y la comprensión biológica de la población residente sigue siendo un gran desafío. Dentro del WP10-Residencias de la PTI Salud Global, se ha profundizado en los perfiles composicionales y funcionales del microbioma intestinal de una cohorte de residentes (n= 216; ≥ 65 años), en 20 residencias de ancianos. Para ello, para cada uno de los residentes se ha realizado un análisis metagenómico por *shotgun* del microbioma intestinal a lo largo del tiempo (400 metagenomas secuenciados) y se han monitorizado un gran conjunto de variables del historial clínico y sociodemográfico, datos detallados sobre la COVID-19, sintomatología y vacunación, biomarcadores -ómicos y moleculares, variables autoinformadas, de comportamiento y ambientales, con el objetivo de evaluar de manera integral el nivel de fragilidad en la población residente institucionalizada. Los resultados indican que la COVID-19 tuvo un claro impacto tanto en la estructura como en la funcionalidad del microbioma intestinal de los residentes, cuyo efecto parece prolongarse en el tiempo incluso pasado un año tras la infección. El análisis de la composición de la microbiota intestinal de los residentes (Fig. 3) reveló una pérdida de biodiversidad microbiana en el grupo que pasó la infección por SARS-CoV-2, junto con mayores niveles de taxones relacionados con efectos negativos en la salud destacando *Klebsiella variicola*, *Clostridium scindens*, o *Eggerthella lenta,* y menores niveles de comensales como distintas especies de *Bacteroides*, *Hungatella* y *Streptococcus*. Este efecto se acentuaba en presencia de síntomas asociados a la enfermedad, así como con su gravedad, en relación a la cual se observaban perfiles microbianos claramente distintos entre sí entre aquellos que presentaron síntomas graves (incluida la hospitalización) o leves/moderados. A nivel funcional, se observaron alteraciones en la diversidad de funciones en el grupo que pasó la COVID-19, que sugieren una situación de "estrés" en el microbioma y apoyan un estado de disbiosis de larga duración asociado a la enfermedad[6]. Estos datos van en línea con trabajos recientemente publicados en cohortes de adultos[6,9,35], en los que se describe una disbiosis

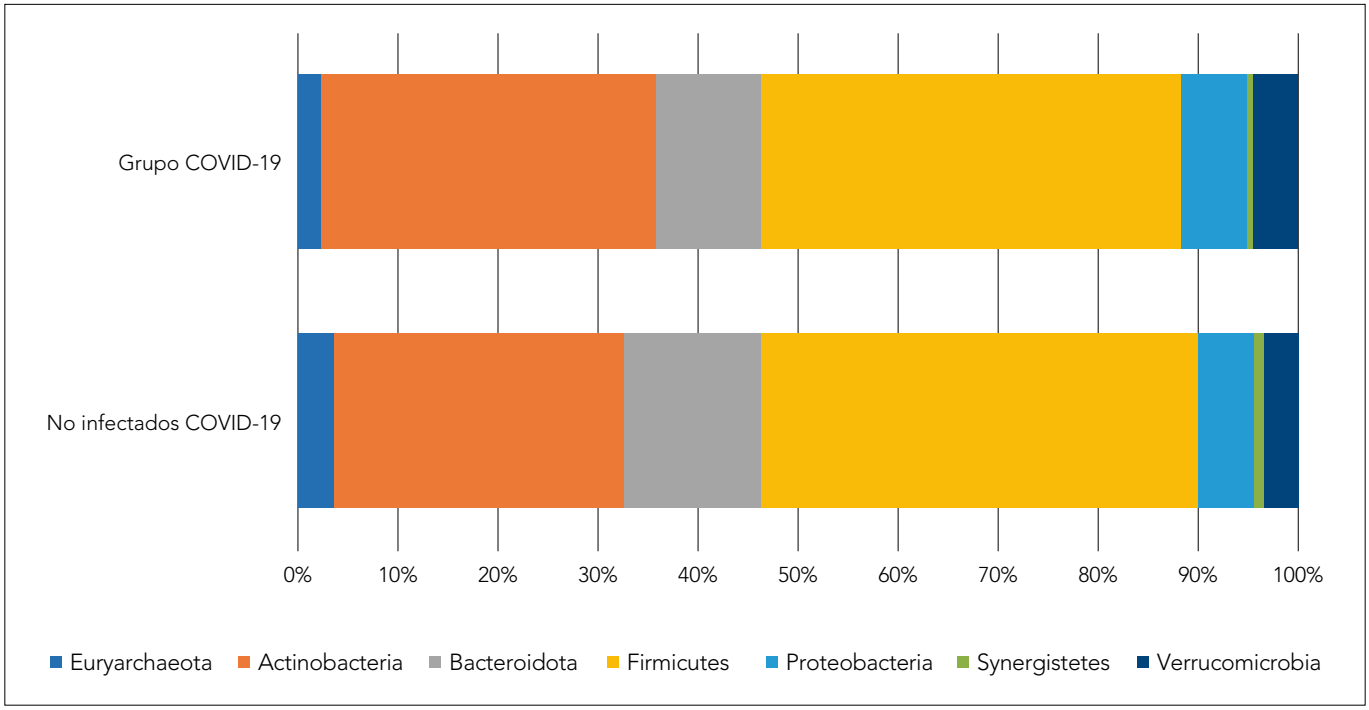


Figura 3. Perfil microbiano a nivel de filo de los residentes participantes en el estudio en función de la COVID-19.

intestinal asociada a la COVID-19, cuya severidad se asocia a la gravedad de los síntomas[10,31,32] y que los efectos pueden prolongarse incluso después de la recuperación[7,8,36], algo que podría ser más crítico en población anciana debido a la pérdida de resiliencia del microbioma[37]. En la actualidad se está evaluando de forma integrada los resultados del análisis del microbioma y la infección con la inmunidad y el resto de factores del exposoma de los residentes, fundamentalmente la dieta, la presencia de comorbilidades y la polimedicación mediante un enfoque multiómico, así como llevando a cabo otros análisis integradores en profundidad relacionados con el estado cognitivo y mental en esta población vulnerable aplicando los últimos avances en técnicas de Inteligencia Artificial (IA) multimodal.

Agradecimientos

Financiación por la Comisión Europea – NextGeneration EU (Reglamento UE 2020/2094), a través de la Plataforma de Salud Global del CSIC (PTI Salud Global). IGD agradece la financiación por MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y por la Unión Europea "NextGenerationEU"/PRTR (ref. FJC2021-047052-I). CB y MCC agradecen la financiación de la Fundación LaMarató-TV3 (MilkCORONA, ref. 202106) y la colaboración con el proyecto "KidsCorona Child and Mother COVID-19".

Bibliografía

1. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and COVID-19- possible link and implications. Virus Res. 2020; 285: 198018. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018
2. He Y, Wang J, Li F, Shi Y. Main clinical features of COVID-19 and potential prognostic and therapeutic value of the microbiota in SARS-CoV-2 infections. Front Microbiol. 2020; 11: 1302. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01302.
3. Rossini V, Tolosa-Enguis V, Frances-Cuesta C, Sanz Y. Gut microbiome and anti-viral immunity in COVID-19. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022 [En prensa]. https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2143476.
4. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020; 158(6): 1831-3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055.
5. Perlot T, Penninger JM. ACE2 - from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. Microbes Infect. 2013; 15(13):866-73. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2013.08.003.
6. Li S, Yang S, Zhou Y, Disoma, C, Dong Z, Du A, Zhang Y, et al. Microbiome profiling using shotgun metagenomic sequencing identified unique microorganisms in COVID-19 patients with altered gut microbiota. Front Microbiol. 2021; 12: 712081. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.712081.
7. Kim HN, Joo EJ, Lee CW, Ahn KS, Kim HL, Park DI, et al. Reversion of gut microbiota during the recovery phase in patients with asymptomatic or mild COVID-19: Longitudinal Study. Microorganisms. 2021; 9(6): 1237. https://doi.org/10.3390/microorganisms9061237.
8. Chen Y, Gu S, Chen Y, Lu H, Shi D, Guo J, et al. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. Gut. 2022; 71(1): 222-5. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324090.
9. Zhang F, Lau RI, Liu Q. Su Q, Chan FK, Ng SC. Microbiota Gut in COVID-19: key microbial changes, potential mechanisms and clinical applications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023; 20(5): 323-37. https://doi.org/10.1038/s41575-022-00698-4
10. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. Gut. 2021; 70(4): 698-706. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020
11. Crovetto F, Selma-Royo M, Crispi F, Carbonetto B, Pascal R, Larroya M, et al. Nasopharyngeal microbiota profiling of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. Sci Rep. 2022; 12(1): 13404. https://doi.org/10.1038/s41598-022-17542-z.
12. Selma-Royo M, Bäuerl C, Mena-Tudela D, Aguilar-Camprubí L, Pérez-Cano FJ, Parra-Llorca A, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgA and IgG in human milk after vaccination is dependent on vaccine type and previous SARS-CoV-2 exposure: a longitudinal study. Genome Med. 2022; 14(1): 42. https://doi.org/10.1186/s13073-022-01043-9.
13. Graciliano NG, Tenório MCS, Fragoso MBT, Moura FA, Botelho RM, Tanabe ELL, et al. The impact on colostrum oxidative stress, cytokines, and immune cells composition after SARS-CoV-2 infection during pregnancy. Front Immunol. 2022; 13: 1031248. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1031248
14. Lai X, Yu Y, Xian W, Ye F, Ju X, Luo Y, et al. Identified human breast milk compositions effectively inhibit SARS-CoV-2 and variants infection and replication. iScience. 2022; 25(4): 104136. https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104136
15. Arias-Borrego A, Soto Cruz FJ, Selma-Royo M, Bäuerl C, García Verdevio E, Pérez Cano FJ, et al. Metallomic and untargeted metabolomic signatures of human milk from SARS-CoV-2 positive mothers. Mol Nutr Food Res. 2022; 66(16): e2200071. https://doi.org/10.1002/mnfr.202200071.
16. Gutiérrez-Díaz I, Sanz-Martinez M, Castro AM, Rodríguez-Belvís MV, Carreira N, Jiménez S, et al. Microbial and immune faecal determinants in infants hospitalized with COVID-19 reflect bifidobacterial dysbiosis and immature intestinal immunity. Eur J Pediatr. 2023; 182(10): 4633-45. https://doi.org/10.1007/s00431-023-05140-8.
17. Wang YZ, Zhou JG, Lu YM, Hu H, Xiao FF, Ge T, et al. Altered gut microbiota composition in children and their caregivers infected with the SARS-CoV-2 Omicron variant. World J Pediatr. 2023;19(5):478-88. https://doi.org/10.1007/s12519-022-00659-6
18. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. Microbiol Mol Biol Rev. 2017; 81(4): e00036-17. https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17.
19. Ohtsuka Y, Ikegami T, Izumi H, Namura M, Ikeda T, Ikuse T, et al. Effects of Bifidobacterium breve on inflammatory gene expression in neonatal and weaning rat intestine. Pediatr Res. 2012; 71(1): 46-53. https://doi.org/10.1038/pr.2011.11
20. Romani L, Del Chierico F, Macari G, Pane S, Ristori MV, Guarrasi V, et al. The relationship between pediatric gut microbiota and SARS-CoV-2 infection. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 908492. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.908492.
21. Xu R, Liu P, Zhang T, Wu Q, Zeng M, Ma Y, et al. Progressive deterioration of the upper respiratory tract and the gut microbiomes in children during the early infection stages of COVID-19. J Genet Genomics. 2021; 48(9): 803-14. https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.05.004.
22. Nashed L, Mani J, Hazrati S, Stern DB, Subramanian P, Mattei L, et al. Gut microbiota changes are detected in asymptomatic very young children with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2022; 71(11): 2371-3. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326599.
23. Din AU, Mazhar M, Waseem M, Ahmad W, Bibi A, Hassan A, et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. Biomed Pharmacother. 2021; 133: 110947. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110947.
24. Knyazev E, Nersisyan S, Tonevitsky A. Endocytosis and transcytosis of SARS-CoV-2 across the intestinal epithelium and other tissue barriers. Front Immunol. 2021; 12: 636966. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636966.
25. Wittig BM, Zeitz M. The gut as an organ of immunology. Int J Colorectal Dis. 2003; 18(3): 181-7.

26. Ramiro-Puig E, Pérez-Cano FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. Rev Esp Enferm Dig. 2008; 100(1): 29-34.
27. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. Gastroenterol Hepatol (Eng Ed). 2021; 44(7): 519-35.
28. Gaibani P, D›Amico F, Bartoletti M, Lombardo D, Rampelli S, Fornaro G, et al. The gut microbiota of critically ill patients with COVID-19. Front Cell Infect Microbiol. 2021; 11: 70424. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.670424.
29. Xu R, Lu R, Zhang T, Wu Q, Cai W, Han X, et al. Temporal association between human upper respiratory and gut bacterial microbiomes during the course of COVID-19 in adults. Communic Biology. 2021; 4(1): 240. https://doi.org/10.1038/s42003-021-01796-w.
30. Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, Ikeuchi K, Saito M, Adachi E, et al. Correlation analysis between gut microbiota alterations and the cytokine response in patients with coronavirus disease during hospitalization. Microbiol Spectr. 2022; 10(2): e0168921. https://doi.org/10.1128/spectrum.01689-21.
31. Tang L, Gu S, Gong Y, Li B, Lu H, Li Q, et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. Engineering (Beijing, China) 2020; 6(10): 1178-84. https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.05.013.
32. 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. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048.
33. Viner R, Waddington C, Mytton O, Booy R, Cruz J, Ward J, et al. Transmission of SARS-CoV-2 by children and young people in households and schools: A meta-analysis of population-based and contact-tracing studies. J Infect. 2022; 84(3): 361-82. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.12.026.
34. Molinero N, Antón-Fernández A, Hernández F, Ávila J, Bartolomé B, Moreno-Arribas MV. Gut microbiota, an additional hallmark of human aging and neurodegeneration. Neuroscience. 2023; 518: 141-61. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.02.014.
35. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. Clin Infect Dis. 2020; 71(10): 2669-78. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa709.
36. Zuo T, Liu Q, Zhang F, Lui GC, Tso EY, Yeoh YK, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. Gut. 2021; 70(2): 276-84. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322294.
37. DeJong EN, Surette MG, Bowdish DME. The gut microbiota and unhealthy aging: disentangling cause from consequence. Cell Host Microbe. 2020; 28(2): 180-9. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.013

Resúmenes de los TFM del Máster en microbiota, probióticos y prebióticos de SEMiPyP-Universidad Europea de Madrid, curso 2022-2023

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):11-34

TFM-1. Uso de probióticos en el tratamiento de la esquizofrenia: una revisión sistemática con meta-análisis

Alumna: Verónica Romero-Ferreiro[1,2,3]
Tutoras: Estefanía Díaz-del Cerro[2,4], Mónica De la Fuente[2,5]

[1]Universidad Europea de Madrid. Madrid. [2]Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12). Madrid. [3]CIBERSAM-ISCIII (Biomedical Research Networking Centre for Mental Health). Spain. [4]Departamento de Biología Molecular y Bioquímica. Universidad de Málaga. Málaga. [5]Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

Resumen

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico grave que afecta a alrededor del 1% de la población general (Saha *et al.*, 2005) y que tiene una amplia variedad de manifestaciones clínicas. La disbiosis descrita en los últimos años en la esquizofrenia (Nemani *et al.*, 2015) ha llevado a investigar el uso de suplementos probióticos como coadyuvante para mejorar el tratamiento de la esquizofrenia, actualmente basado en fármacos que actúan principalmente sobre el sistema dopaminérgico. El objetivo del trabajo consistió en realizar una revisión sistemática sobre la evidencia de la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la esquizofrenia, tanto para la sintomatología clínica como para indicadores de condición física e inflamación. Para realizar esta revisión se realizó una búsqueda sistemática, con el objetivo de localizar todos los ensayos clínicos disponibles sobre uso de probióticos en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Dicha búsqueda se realizó siguiendo la metodología PRISMA. El objetivo primario fue estudiar el efecto de la suplementación probiótica en la sintomatología psicótica medida a través de la escala PANSS (Kay *et al.*, 1987). Las mediciones secundarias fueron el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC) y la proteína C reactiva (PCR).

De los 61 estudios identificados inicialmente, se incluyeron finalmente seis estudios. En cuanto a la sintomatología medida a través de la PANSS, el efecto promedio no fue significativo (diferencia de medias estandarizada [DME] = 0,559, (IC 95% –1,298; 0,181), p = 0,139). En el caso del peso corporal y el IMC, tampoco se encontró un efecto beneficioso asociado al consumo de probióticos (DME = –0,009 (IC 95% –0,241; 0,223), p = 0,939; DME = 0,024 (IC 95% –0,208; 0,257), p = 0,837, respectivamente). Finalmente, sí se encontró una reducción significativa de la cantidad de PCR (DME = –0,556 (IC 95% –0,866; –0,246), p < 0,001).

Conclusión

Dada la escasez y variabilidad de los estudios, la síntesis de los datos disponibles no proporcionó suficiente evidencia de los efectos clínicos de los probióticos en el tratamiento de la esquizofrenia, ni tampoco en medidas de condición física como el peso o el IMC. Sin embargo, los probióticos parecen tener efectos prometedores en indicadores inflamatorios como la PCR. Se necesitan más ensayos clínicos con un mejor control del diseño experimental antes de que se pueda hacer una recomendación clara.

Bibliografía

- Kay S.R, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophrenia Bull. 1987; 13(2): 261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261.
- Nemani K, Hosseini Ghomi R, McCormick B, Fan X. Schizophrenia and the gut-brain axis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2015; 56: 155-60. doi: 10.1016/J.PNPBP.2014.08.018.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005; 2(5): e141. doi: 10.1371/journal.pmed.0020141.

TFM-2. Influencia de los probióticos en la depresión y la ansiedad durante el envejecimiento

Alumna: Carolina Vásquez Rodríguez[1]
Tutoras: Mónica De la Fuente[2], Estefanía Díaz-Del Cerro[3]

[1]Enfermera. Universidad Complutense de Madrid. [2]Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Universidad Complutense de Madrid. [3]Universidad de Málaga.

Resumen

La relevancia de este Trabajo Fin de Máster (TFM) se evidencia en su enfoque innovador para abordar la relación entre probióticos, depresión y ansiedad en el proceso de envejecimiento, un área que presenta grandes retos en la promoción de la salud mental de la población adulta mayor. Este trabajo no solo se sumerge en la comprensión de la salud mental desde una perspectiva multidisciplinaria, sino que también destaca la importancia de validar intervenciones prometedoras en la mejora del bienestar y el abordaje integral de la salud mental en las personas mayores (Hernández *et al.*, 2021).

En consonancia con lo anterior, el objetivo general de este trabajo se centró en actualizar los conocimientos y la evidencia científica disponible en los distintos niveles de investigación acerca del impacto de los probióticos en la depresión y ansiedad en el proceso de envejecimiento. Para el desarrollo de este objetivo, se planteó el hecho de describir las aportaciones de la investigación básica, llevada a cabo en distintos modelos animales sobre la influencia de los probióticos en los mecanismos implicados en la salud mental. Así como analizar las aportaciones de la investigación clínica sobre el impacto de los probióticos en la depresión y ansiedad durante el proceso de envejecimiento.

La originalidad de este trabajo radica en su enfoque en la microbiota intestinal como un elemento clave en la regulación de funciones metabólicas, inmunológicas y del sistema nervioso. La conexión bidireccional entre el eje intestino-cerebro y la influencia de la microbiota en aspectos del sistema nervioso brindan un marco novedoso para comprender la relación entre probióticos y salud mental. Este enfoque se alinea con estudios recientes que exploran el potencial terapéutico de los probióticos en la depresión y la ansiedad en adultos (Duval *et al.*, 2010; Ramos *et al.*, 2008; Reguera, 2015). Es por ello por lo que esta revisión sistemática se presenta como una respuesta a la brecha en la comprensión de cómo los probióticos pueden influir en estos trastornos durante el envejecimiento. Además, se destaca la relevancia de esta investigación en el contexto actual de promoción del envejecimiento saludable y la prevención de problemas de salud mental, incluyendo la relación entre depresión y suicidio en la población adulta mayor.

Para abordar los objetivos del estudio se planteó una metodología basada en la consulta de las bases de datos Pubmed, Dialnet, Web of Science (WOS) y Cuiden, estableciendo un conjunto de estrategias de búsqueda que contemplaban las palabras clave: adultos mayores, envejecimiento, modelos experimentales, probióticos, impacto, depresión, estado anímico y ansiedad, tanto en inglés como en español (Tabla 1).

La evidencia científica seleccionada se ha centrado en ensayos clínicos aleatorizados de los últimos seis años. El número de artículos seleccionados en este proceso metodológico fue de 16, tal y como se observa en el diagrama de flujo expuesto en la figura 1.

Tras analizar la calidad y validez de los artículos científicos que formaron parte de esta revisión haciendo uso de la escala PRISMA y SING, se exponen los resultados que permiten el abordaje integral de los objetivos.

En cuanto a las cepas probióticas, los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son los más abordados en las investigaciones seleccionadas, siendo mencionados en estudios específicos como los de Hill *et al.* (2020), Jang *et al.* (2019), Li *et al.* (2019), Myles *et al.* (2020) y Tsai *et al.* (2023). A pesar de la reciente modificación del género Lactobacillus, mantenemos esta denominación por su consistencia en las publicaciones analizadas.

Los modelos experimentales utilizados son variados, incluyendo ratones (C57BL/6J), ratas (Wistar, Long-Evans, Sprague-Dawley) y humanos en diversas circunstancias. Esto refleja la diversidad y potencial traslacional de las investigaciones desde el laboratorio a la clínica, abriendo perspectivas para mejorar la calidad de vida a través de la administración de probióticos.

Los resultados obtenidos de los artículos analizados indican consistentemente que la administración de probióticos conlleva a la reducción de comportamientos y sintomatología asociada a la depresión y la ansiedad, sin importar el modelo experimental utilizado. Además, se observa una mejora en la función cognitiva, atención, percepción y velocidad de procesamiento (Sikorska *et al.*, 2023; Reininghaus *et al.*, 2020).

En relación con el estrés, los probióticos no solo reducen la depresión y la ansiedad, sino que también presentan efectos positivos en la gestión del estrés y la anhedonia, según estu-

Tabla 1 (TFM-2). Estrategias de búsqueda.
Systematic review on the influence of probiotics on depression and anxiety during aging.

Nº	Ecuación de búsqueda	Art. Rec.	Art. Filtr.
Pubmed			
#1	(Adults OR Aging) AND Probiotics AND Impact AND (Depression OR Mood OR Anxiety)	139	19
#2	(Experimental models OR Models, animal) AND Aging AND Probiotics AND Impact AND (Depression OR Mood)		
Dialnet			
#1	(Adultos OR Envejecimiento) AND Probióticos AND Impacto AND (Depresión OR Estado anímico OR Ansiedad)	3	0
#2	(Modelo experimental OR Modelo animal) AND Envejecimiento AND Probióticos AND Impacto AND (Depresión OR Estado anímico)	0	0
WOS			
#1	(Adults OR Aging) AND Probiotics AND Impact AND (Depression OR Modd OR Anxiety)	72	29
#2	(Experimental models OR Models, animal) AND Aging AND Probiotics AND Impact AND (Depression OR Mood)		
Cuiden			
#1	(Adultos OR Envejecimiento) AND Probióticos AND Impacto AND (Depresión OR Estado anímico OR Ansiedad)	0	0
#2	(Modelo experimental OR Modelo animal) AND Envejecimiento AND Probióticos AND Impacto AND (Depresión OR Estado anímico)	0	0

Fuente: elaboración propia.

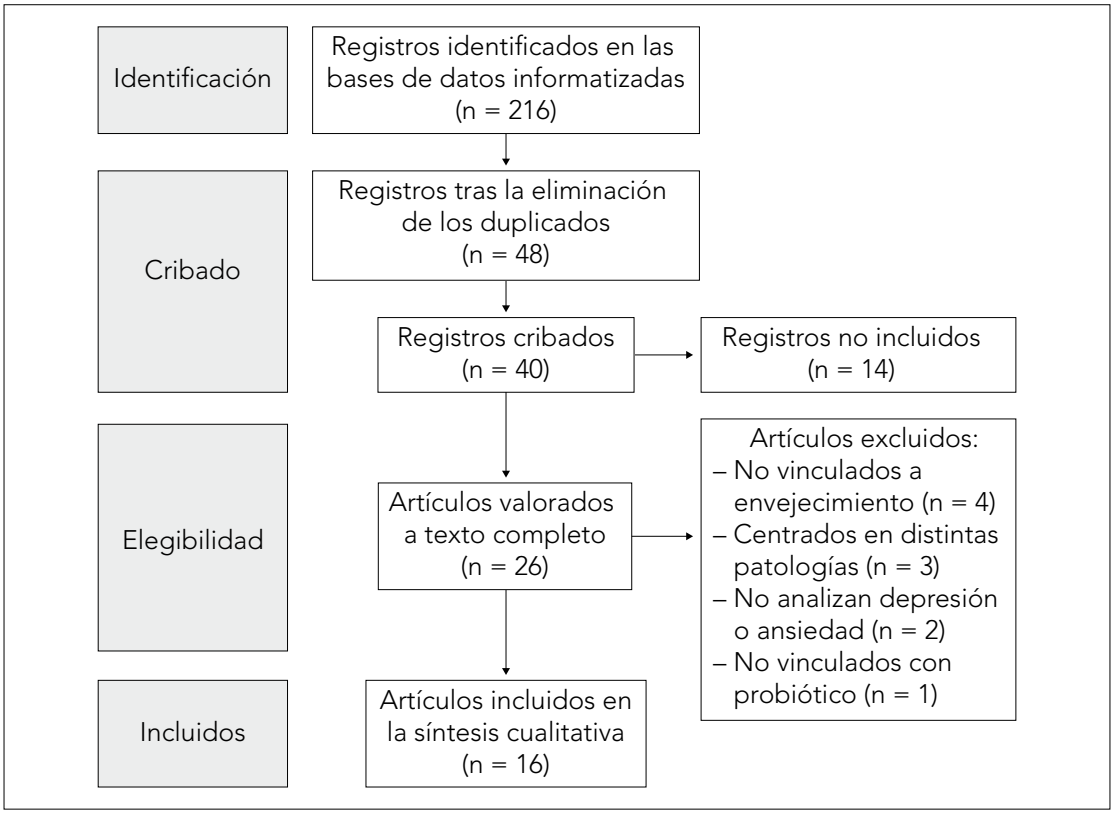


Figura 1 (TFM-2). Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

dios específicos como los de Tian *et al.* (2019) y Watanabe *et al.* (2022). La disminución de las puntuaciones de estrés se asocia con la reducción de la depresión y la ansiedad, sugiriendo que estas intervenciones pueden tener efectos beneficiosos en la gestión global del estrés.

Además, los estudios consultados señalan una disminución de los niveles de quinurenina, vinculada con la inflamación y la función cerebral. Este hallazgo respalda la idea de que el consumo de probióticos puede tener efectos positivos en la depresión y la ansiedad, posiblemente a través de la modulación de la inflamación (Inoue *et al.*, 2018).

Los mecanismos de acción identificados incluyen la inhibición de la enzima IDO1 y la producción de especies reactivas de oxígeno. Estos efectos antiinflamatorios y antioxidantes pueden explicar, al menos en parte, los beneficios observados en la salud mental. Además, se destaca la importancia del eje microbioma-intestino-cerebro, con la modulación de neurotransmisores y la regulación de la respuesta inmune como mecanismos clave (Bear *et al.*, 2021; Jach *et al.*, 2021).

Por todo ello se puede concluir que los resultados obtenidos a partir de la revisión de la literatura respaldan consistentemente la idea de que el uso de probióticos tiene efectos positivos en la reducción de la ansiedad y la depresión, así como en la mejora de la función cognitiva y la gestión del estrés. Estos hallazgos abren nuevas perspectivas para intervenciones probióticas que pueden tener un impacto significativo en la salud mental y el bienestar de los individuos.

Además, La clave de este impacto positivo radica en la capacidad de estas cepas probióticas para modular el eje intestino-cerebro. Este proceso se lleva a cabo a través de la regulación de la respuesta inmune, la disminución de la inflamación y la potenciación de la neurogénesis, supervivencia neuronal y plasticidad neuronal. Se destaca la influencia sobre hormonas y neurotransmisores específicos, como la corticosterona y la serotonina, que desempeñan un papel crucial en situaciones de estrés y estados anímicos positivos.

Estos hallazgos no solo subrayan la relevancia de considerar los probióticos como agentes potenciales para el manejo de la salud mental, sino que también proporcionan una base sólida para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas en el ámbito de la psiconeuroinmunología. La comprensión de los mecanismos precisos mediante los cuales los probióticos afectan positivamente al estado anímico sienta las bases para intervenciones más específicas y personalizadas, abriendo nuevas posibilidades para mejorar la calidad de vida emocional de los adultos mayores.

Tabla 2 (TFM-2). Tabla de extracción de datos.

Cepa probiótica	Modelo	Efecto	Mecanismo de acción	Biomarcador	Ref.
Lactobacillus reuteri ATCC 23272	Ratón C57BL/6J	↓ comportamientos depresivos ↓ [quinurenina]	Inhibición enzima IDO1 y de producción de especies reactivas de oxígeno		Marín *et al.* (2017)
Bifidobacterium spp	Adultos mayores sanos	↓ puntuaciones depresión y ansiedad	Eje HPA, estado inflamatorio y plasticidad neuronal	Marcadores cognitivos (índices de depresión y ansiedad)	Inoue *et al.* (2018)
Clostridium butyricum MIYAIRI 588	Adultos mayores con TDM	Tasa remisión TDM 35%. Sin efectos adversos. ↓ depresión	Combinación antidepresivos, antipsicóticos y probióticos. Permeabilidad pared intestinal, activación inmunitaria e inflamatoria	Supervivencia neuronal y neurogénesis	Myaoka *et al.* (2018)
Lactobacillus plantarum 299v	Adultos con TDM	↑ atención y percepción recuerdo total ↓ [quinurenina] No diferencias en concentraciones de TNF-α, IL-6, IL-1b y cortisol	Inflamación y respuesta inmune	↑ síntesis de 5-HT cofactores enzimáticos	Rudzki *et al.* (2018)
Lactobacillus GG	Adultos de mediana edad y adultos mayores	↑ estado psicológico velocidad de procesamiento funcionamiento ejecutivo	Actividad inmunomodulatoria Inflamación y control glucémico	IL-8	Sanborn *et al.* (2018)

(Continúa)

Tabla 2 (TFM-2). Tabla de extracción de datos.

Cepa probiótica	Modelo	Efecto	Mecanismo de acción	Biomarcador	Ref.
Lactobacillus reuteri NK33 y *Bifidobacterium adolescentis* NK98	Ratón C57BL/6J	↓ depresión ↓ ansiedad	Eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales	↓ niveles de corticosterona en sangre	Jang *et al.* (2019)
Bifidobacterium longum y *Lactobacillus rhamnosus*	Rata Wistar	↓ depresión ↓ ansiedad	Eje intestino-cerebro	↑ 5-HT en hipocampo	Li *et al.* (2019)
Live lactobacillus paracasei PS23	Ratón C57BL/6J	↓ anhedonia	Eje intestino-cerebro	↑ 5-HT en hipocampo y núcleo estriado	Liao *et al.* (2019)
Lactobacillus helviticus MCC1848	Ratón C57BL/6J	↓ depresión ↓ ansidad	Plasticidad neuronal	↑ receptores de dopamina 3	Maehata *et al.* (2019)
Bifidobacterium infantis E41 y *Bifidobacterium breve* M2CF22M7	Ratón C57BL/6J	↓ depresión ↓ anhedonia	Eje intestino-cerebro	↑ 5-HT y de su concentración en hipocampo	Tian *et al.* (2019)
Bifidobacterium bifidum BGN4 y *Bifidobacterium longum* BORI	Adultos mayores sanos	↑ flexibilidad mental ↓ puntuación estrés	Eje intestino-cerebro Microbiota intestinal	Secuenciación ARN 16s microbiota intestinal BDNF en sangre	Kim *et al.* (2020)
Bifidobacterium longum R0175 y *Lactobacillus helveticus* R0052	Ratas Long Evans	↓ comportamientos de ansiedad	Respuesta inflamatoria	Niveles de leptina y otras hormonas	Myles *et al.* (2020)
Ruminococcus gauvreauii y *Coprococcus 3*	Adultos con depresión	↓ síntomas clínicos depresión	Respuesta inflamatoria, bacterias potencialmente beneficiosas	↑ síntesis vitamina B6 y B7	Reininghaus *et al.* (2020)
Lactobacillus plantarum UBLP-40, *Bacillus coagulans Unique* IS-2, *Lactobacillus rhamnosus* UBLR-58, *Bifidobacterium infantis* UBBI-01 y L-glutamina	Ratas Sprague-Dawley	↓ depresión ↓ ansiedad	Eje intestino-cerebro Factores inflamatorios	↑ 5-HT en hipocampo y PFC ↓ TNF-α	Dandekar *et al.* (2022)
Lactiplantibacillus plantarum SNK12	Adultos sanos	↓ niveles estrés ↓ tensión-ansiedad ↓ confusión-desorientación	Eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales	Cortisol salival	Watanabe *et al.* (2022)
Lactobacillus rhamnosus GMNL-74, *Lactobacillus acidophilus* GMNL-185 y *Lactobacillus plantarum* GMNL-141	Ratón C57BL/6J	↓ comportamientos depresivos	Factores inflamatoriosComposición microbiota intestinal. Biosíntesis de 5-HT	Expresión ARNm claudina-5 e IL-6, monoaminooxidasa y factor de crecimiento endotelial vascular	Tsai *et al.* (2023)

Fuente: elaboración propia. TDM: trastorno depresivo mayor; 5-HT: Receptor de serotonina; IDO1: Indolamina 2,3-Dioxigenasa 1; HPA: Eje hipotalámico-pituitario-adrenal; TNF- α: Factor de necrosis tumoral α; IL-6: Interleucina 6; IL-8: Interleucina 8; IL-1b: Interleucina 1b; BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro.

Bibliografía

- Bear T, Dalziel J, Coad J, Roy N, Butts C, Gopal P. The microbiome-gut-brain axis and resilience to developing anxiety or depression under stress. Microorganisms. 2021; 9: 1-29.
- Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. Rev Chil Neuropsiquiatr. 2010; 48(4): 307-18.
- Hernández VK, Solano N, Ramírez P. Entorno social y bienestar emocional en el adulto mayor. Rev Venezolana Gerencia. 2021; 26(95): 530-43.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020; 11(8): 506-14.
- Inoue T, Kobayashi Y, Mori N, Sakagawa M, Xiao JZ, Moritani T, et al. Effect of combined bifidobacteria supplementation and resistance training on cognitive function, body composition and bowel habits of healthy elderly subjects. Benef Microbes. 2018; 9(6): 843-53.

- Jach ME, Serefko A, Szopa A, Sajnaga E, Golczyk H, Santos LS, et al. The role of probiotics and their metabolites in the treatment of depression. Molecules. 2023; 28(7): 3213-23.
- Jang HM, Lee KE, Kim DH. (). The preventive and curative effects of Lactobacillus reuteri NK33 and Bifidobacterium adolescentis NK98 on immobilization stress-induced anxiety/depression and colitis in mice. Nutrients. 2019; 11(4): 819.
- Li H, Wang P, Huang L, Li P, Zhang D. Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model. Neuro Gastroenterol Motil. 2019; 31(10): e13677.
- Myles EM, O'Leary ME, Smith R, MacPherson CW, Oprea A, Melanson EH, et al. Supplementation with combined Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 across development reveals sex differences in physiological and behavioural effects of Western diet in Long–Evans rats. Microorganisms. 2020; 8(10): 1527.
- Ramos V, Rivero R, Piqueras JA, García L, Oblitas LA. Psiconeuroinmunología: conexiones entre el sistema nervioso y el sistema inmune. Suma Psicológica. 2008; 15(1): 115-41.
- Reguera EA. Apego, cortisol y estrés en adultos, una revisión narrativa. Rev Asoc Esp Neuropsiquiatr. 2015; 35(125): 53-77.
- Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, et al. PROVIT: Supplementary probiotic treatment and vitamin b7 in depression—A randomized controlled trial. Nutrients. 2020; 12(11): 3422.
- Sikorska M, Antosik-Wójcińska AZ, Dominiak M. Probiotics as a tool for regulating molecular mechanisms in depression: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Mol Sci. 2023; 24(4): 3081-94.
- Tsai WH, Yeh WL, Chou CH, Wu CL, Lai CH, Yeh YT, et al. Suppressive effects of Lactobacillus on depression through regulating the gut microbiota and metabolites in C57BL/6J mice induced by ampicillin. Biomedicines. 2023; 11(4): 1068
- Watanabe T, Hayashi K, Takara T, Teratani T, Kitayama J, Kawahara T. Effect of oral administration of Lactiplantibacillus plantarum SNK12 on temporary stress in adults: A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(15): 8936.

TFM-3. Algunas recomendaciones de probióticos para personas mayores desde la oficina de farmacia

Alumna: Elena Fernández Orcajada
Tutora: Mónica De la Fuente[1]

[1]Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Universidad Complutense de Madrid.

Resumen

La ONU estima que en 2050 la población mayor de 60 años habrá alcanzado los 2.000 millones de personas, por lo que el envejecimiento de la población es ya un asunto de salud pública global con importantes aspectos socioeconómicos. De hecho, el envejecimiento se caracteriza por una pérdida de la capacidad de adaptación que es llevada a cabo por los sistemas homeostáticos, lo que supone un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. La teoría de la oxidación-inflamación propone que en el envejecimiento subyace un estrés oxidativo e inflamatorio crónicos que afecta a todas las células del organismo y de forma más específica a las de los sistemas homeostáticos, el sistema nervioso, endocrino e inmunitario. Además, en esta teoría se indica que el sistema inmunitario, dadas sus características, está implicado en la velocidad a la que envejece cada individuo, siendo fundamental en la modulación de la *"oxi-inflamm-aging"*. El envejecimiento se asocia con un deterioro de estos sistemas y también de la microbiota intestinal, así como de la comunicación que se establece entre los sistemas homeostáticos y esta microbiota.

Aunque hay una gran variabilidad entre individuos de distintas culturas y geográficamente distantes, las alteraciones en la microbiota intestinal que se establece al envejecer se relaciona con numerosas enfermedades que cursan con un cierto grado de inflamación. Es el caso de la diabetes tipo 2, la sarcopenia, la obesidad, el hígado graso no alcohólico, la colitis ulcerosa, el síndrome de intestino irritable, el cáncer colorrectal, las enfermedades cardiovasculares, o la disfunción cognitiva.

El uso de probióticos en ancianos ha demostrado tener importantes efectos en la protección frente a agentes infecciosos, en la mejora de la función barrera, en la prevención de enfermedades gastrointestinales y en la reducción de la inflamación y oxidación del organismo. Sin embargo, la evidencia clínica es todavía escasa para llegar a conclusiones sobre el beneficio del consumo de probióticos en la población mayor y, en la práctica clínica, las recomendaciones de uso de probióticos deben ser de cepas específicas y con beneficios demostrados en estudios humanos.

La indicación de probióticos en oficinas de farmacia en población de edad avanzada debe hacerse a pacientes sanos o con enfermedades no graves. Estos pueden mejorar, mantener la salud o tratar afecciones leves. Al ser considerados complementos alimenticios y ser de venta libre, sin necesidad de prescripción médica, necesitan el soporte de producto de indicación farmacéutica.

Bibliografía

- De la Fuente M. Oxidation and inflammation in the immune and nervous systems, a link between aging and anxiety. En: Handbook of Immunosenescence. Fulop, T, Franceschi, C, Hirokawa, K, Pawelec G, editors. Springer Nature. Cham; 2018. p. 1-31.
- De la Fuente M. Inmunosenescencia. En: Abizanda P, Rodríguez-Mañas L, editores. Tratado de Medicina Geriátrica: Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. 2ª Ed. Elsevier España; 2020. p. 273-83.
- De la Fuente M. Microbiota intestinal y envejecimiento. En: Abizanda P, Rodríguez Mañas L, editores. Tratado de Medicina Geriátrica: Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. 2ª Ed. Elsevier España; 2020. p. 301-9.
- De la Fuente M. Envejecimiento y microbiota. En: Álvarez-Calatayud G, Guarner F, editores. Microbiota, probióticos, prebióticos. Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2022. p. 305-13.
- De la Fuente M, Diaz-Del Cerro E, Salazar N, Gueimonde M. Microbiota and probiotics in aging. Approach Aging Control. 2020; 24: 127-42.
- De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging. The involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. Current Pharm Des. 2009; 15: 3003-26.
- Diaz-Del Cerro E, Lambea M, Felix J, Salazar N, Gueimonde M, De la

Fuente M. Daily ingestion of *Akkermansia muciniphila* for one month promotes healthy aging and increases lifespan in old female mice. Biogerontology. 2022; 23(1): 35-52.
- Donati Zeppa S, Agostini,D, Ferrini,F, Gervasi M, Barbieri E, Bartolacci A, et al. Interventions on gut microbiota for healthy aging. Cells. 2022; 12(1): 34.
- Martinez de Toda I, Ceprian N, Diaz del Cerro E, De la Fuente M. The role of immune cells in oxi-inflammaging. Cells. 2021; 10: 2974.
- Requena T, De la Fuente M. Microbiota, probióticos y prebióticos al envejecer. En: Marcos A, editor. Inmunonutrición. Estilo de vida. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2020. p. 431-45.
- Ren J, Li H, Zeng G, Pang B, Wang Q, Wei J. Gut microbiome-mediated mechanisms in aging-related diseases: ¿are probiotics ready for prime time? Front Pharmacol. 2023; 14: 1178596.
- Şanlibaba P, Toprak ZTT, Tezel BU. The role of probiotics on slowing down the aging process. Acta Sci Pol Technol Aliment. 2022; 21(1): 53-66 .
- Shokri-Mashhadi N, Navab F, Ansari S, Rouhani MH, Hajhashemy Z, Saraf-Bank S. A meta-analysis of the effect of probiotic administration on age-related sarcopenia. Food Sci Nutr. 2023; 11(9): 4975-87.
- Takeda T, Asaoka D, Nojiri S, Yanagisawa N, Nishizaki Y, Osada T, et al. Usefulness of Bifidobacterium longum BB536 in elderly individuals with chronic constipation: A randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2023; 118(3): 561-8.
- Wright K, Wright H, Murray M. Probiotic treatment for the prevention of antibiotic associated diarrhea in geriatric patients: a multicenter randomized controlled pilot study. Aust J Ageing. 2015; 34(1): 38-42.

TFM-4. Probióticos y prebióticos como potenciales modificadores del microbioma intestinal en el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica: Revisión sistemática

Alumno: Grecia Bell Valerio Rao[1]
Tutor: Germán Soriano Pastor[2]

[1]Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. [2]Servicio de Patología Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Introducción

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica o *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD), anteriormente conocida como enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) o *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) es una condición causada por el acúmulo excesivo de triglicéridos a nivel hepático en ausencia de causas secundarias[(1)]. Es frecuentemente diagnosticado en la primera línea como hallazgo incidental en las pruebas de imágenes debido a su carácter asintomático, pero puede evolucionar hacia formas graves de enfermedad hepática como cirrosis y hepatocarcinoma. Los criterios diagnósticos de esta enfermedad han sido recientemente modificados[(2,3)]. Las personas con obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 son más propensas a sufrir esta condición. La MASLD es actualmente la causa más frecuente de enfermedad hepática a nivel mundial con una prevalencia estimada del 38% en adultos y 12% en niños y adolescentes[(4,5)]. El objetivo de este estudio fue estimar el efecto del uso de probióticos y prebióticos en el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de ensayos controlados y aleatorizados. Se efectuaron búsquedas en las plataformas de PubMed/Medline, Embase, Web of Science y Cochrane, aplicando criterios de elegibilidad hasta el 21 de septiembre de 2023. Se realizó un análisis descriptivo de los estudios que incluían el uso de probióticos y prebióticos en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

Resultados

Se identificaron un total de 985 artículos y se seleccionaron 121 para su lectura a texto completo. Finalmente, se incluyeron 18 artículos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Estos estudios abarcaron un total de 1041 pacientes con enfermedad hepática metabólica. Dichos estudios fueron publicados entre los años 2011 y 2023. La mayoría de estudios utilizaron el diagnóstico de esteatosis hepática grasa no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias 2.0* y se identificó "alguna preocupación" de riesgo de sesgo en la mayoría de ellos.

Discusión

Se determinó una gran variabilidad en la valoración del diagnóstico de MASLD en los estudios que se incluyeron en la revisión. En la mayoría de ellos, se observa una mejoría en la determinación de las enzimas hepáticas, imágenes y puntuaciones en scores de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica cuando se utilizaron probióticos o simbióticos asociados a dieta y ejercicio físico. Entre las limitaciones del estudio, se incluye la variabilidad de la valoración de la enfermedad y la heterogeneidad de los estudios incluidos.

Conclusiones

Los probióticos y prebióticos asociados a estilos de vida saludable, como la dieta y el ejercicio, podrían ser beneficiosos en la MASLD ya que se observa mejoría en los niveles de las enzimas hepáticas y la esteatosis determinada mediante imágenes. Estos agentes podrían mejorar las condiciones del microbioma intestinal impactando en la salud intestinal y metabólica. Sin embargo, se necesitan estudios con mayor población y precisión en las dosis y cepas bacterianas de probióticos y prebióticos específicos. Finalmente, destacar el uso de la nueva definición, consenso y diagnóstico de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

Bibliografía

1. Rinella M.E, Lazarus J.V, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al; NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023; 79(6): 1542-1556. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003.
2. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. Gastroenterology. 2020; 158(7): 1999-2014.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312.
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020; 73(1): 202-9. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039.
4. Lazarus JV, Mark HE, Allen AM, Arab JP, Carrieri P, Noureddin M, et al; Healthy Livers, Healthy Lives Collaborators. A global research priority agenda to advance public health responses to fatty liver disease. J Hepatol. 2023; 79(3): 618-34. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.03 .
5. Wang D, Xu Y, Zhu Z, Li Y, Li X, Li Y, et al. Changes in the global, regional, and national burdens of NAFLD from 1990 to 2019: A systematic analysis of the global burden of disease study 2019. Front Nutr. 2022; 9: 1047129. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1047129.

TFM-5. Microbiota en la hidradenitis supurativa

Alumno: Hugo Moreno[1]
Tutor: Pedro Sánchez Pellicer[2]

[1]Médico dermatólogo. [2]Grupo de Investigación MiBioPath. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Católica de Murcia (UCAM).

Objetivos

Describir la microbiota cutánea e intestinal presente en la hidradenitis supurativa, su relación con la fisiopatología de la enfermedad y además revisar si los probióticos pueden ser útiles en su tratamiento.

Material y método

Se realizo una búsqueda y revisión bibliográfica de la información publicada hasta el momento en PubMed, RIMA y Google Académico, utilizando palabras clave: "hidradenitis supurativa", "acné inverso", "microbiota intestinal", "microbiota cutánea", "probióticos", "prebióticos", "tratamiento", y sus combinaciones.

Introducción

La hidradenitis supurativa (HS) o acné inverso, es una enfermedad inflamatoria crónica, dolorosa, recurrente y progresiva que afecta la unidad pilosebácea de la piel (Świerczewska *et al.* 2022).

Clásicamente se describe que la HS ocurre en áreas intertriginosas de la piel, como las axilas, zona inframamaria, pliegues inguinales, hendidura glútea y zona perianal. Sin embargo, las lesiones pueden presentarse en cualquier lugar donde haya contacto piel con piel, incluyendo la parte posterior del cuello, hendidura intermamaria, abdominal y pliegues de los flancos y muslos mediales. Las lesiones agudas se caracterizan por pápulas y pústulas inflamatorias perifoliculares, acompañadas de nódulos profundos dolorosos, que a menudo se rompen y drenan material sanguíneo o purulento. El progreso de la enfermedad hace que los nódulos adyacentes se conecten a través de tractos sinusales, dérmicos profundos, que se cronifican. Otras lesiones crónicas asociadas incluyen comedones dobles, hiperpigmentación postinflamatoria, cicatrices atróficas, hipertróficas o queloides y contracturas en casos graves. A veces, la inflamación sostenida puede conducir al desarrollo de carcinoma de células escamosas (Jenkins *et al.* 2023).

La etiología de la HS es multifactorial. Los factores que contribuyen incluyen factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, como el tabaquismo, las bacterias y las influencias hormonales (Wark *et al.* 2021). La patogenia de la HS se comprende de manera incompleta, con oclusión folicular; una desregulada respuesta inflamatoria de citocinas como TNF-α, IL-1β e IL-17; y una alteración de la microbiota que también se cree que desempeña un papel (McCarthy *et al.* 2022).

Disbiosis cutánea local y su papel en la fisiopatología de la HS

La disbiosis cutánea está implicada en la patogenia de la hidradenitis supurativa (Naik *et al.* 2020). Los estudios de cultivo y secuenciación metagenómica respaldan un microbioma cutáneo disbiótico en pacientes con HS (Williams *et al.* 2021). Pero todavía existen muchas preguntas sin respuesta sobre el papel exacto de las bacterias y los metabolitos bacterianos en la fisiopatología y los síntomas de la HS (Schell *et al.* 2021). No se ha demostrado aún, una asociación clara entre una bacteria específica y la fisiopatología de la HS. Tampoco está claro si la colonización bacteriana es un evento primario o secundario en la evolución de las lesiones de HS, se ha especulado que la invasión bacteriana da lugar a una serie de vías moleculares asociadas a patógenos, que pueden desencadenar el inicio de inflamasomas (Ring *et al.* 2015). En particular, se ha visto que *S. aureus* y especies anaeróbicas pertenecientes al género *Porphyromonas* y *Peptoniphilus*, colonizan excesivamente la piel lesionada con HS, mientras que la abundancia relativa de *Cutibacterium acnes* siempre se reduce, estas bacterias pueden promover la secreción excesiva de péptidos antimicrobianos (AM) y, por lo tanto, desencadenar la aparición de HS (Lousada *et al.* 2021). *S. aureus* puede facilitar alteraciones anatómicas en los folículos pilosos por inflamación y necrosis (Ring *et al.* 2015).

Microorganismos en la piel con HS

En los estudios, la mayor abundancia de *Porphyromonas*, *Peptoniphilus* y *Prevotella* spp., y la disminución de especies

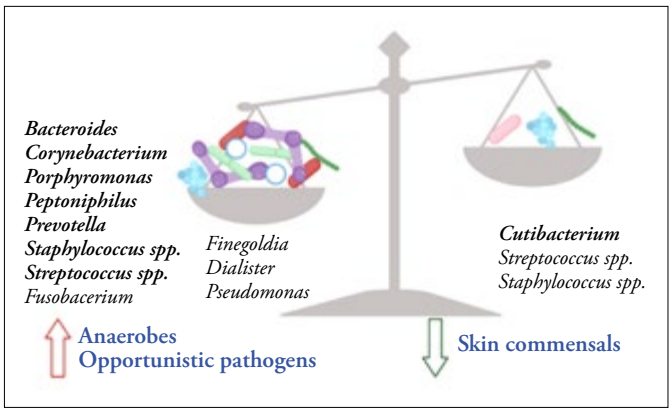


Figura 1 (TFM-5). Características de la disbiosis cutánea en HS. Abundancia de bacterias anaeróbicas y patógenos oportunistas, incluidos *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Porphyromonas*, *Peptoniphilus* y *Prevotella*, disminución de los comensales de la piel como *Cutibacterium* en la piel con HS en comparación con la piel sana. *Estafilococos* spp. y *Estreptococos* spp. se detectan tanto en piel con HS como en piel sana. (Schell *et al.* 2021)

comensales de piel, como *Cutibacterium* en lesiones de HS, es un hallazgo consistente (Świerczewska *et al.* 2022) (Fig. 1, Schell *et al.* 2021).

La disminución de *C. acnes* puede alterar la ecología microbiana de la piel y promover la patogenia de la HS (McCarthy *et al.* 2022). Un estudio destaca que las cepas de *C. acnes* asociadas con la piel sana promueven la educación de respuestas antimicrobianas de las células Th17 (Agak *et al.* 2021). Por lo que se podría especular que la perdida de *C. acnes* en las lesiones de HS podría afectar las respuestas antimicrobianas de Th17 en la piel con HS (Schell *et al.* 2021).

Disbiosis en el microbioma intestinal en HS

La disbiosis en el microbioma intestinal se ha asociado con múltiples procesos fisiopatológicos que implican una desregulación inmunitaria, y se ha planteado la hipótesis de que podría desempeñar un papel en la hidradenitis supurativa. Según datos de la literatura, la disbiosis intestinal promueve la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-1β, IL-6, IL-17 y TNF-α, por parte del epitelio intestinal, seguida de un aumento de las citocinas inflamatorias circulantes, IFN-γ y TNF-α (Molnar *et al.* 2020). Esto, a su vez, conduce a un aumento del nivel de *matrix metalloproteinase* (metaloproteinasas de la matriz MMPs, MMP-2, MMP-8 y MMP-9) y, posteriormente, a la formación de lesiones de HS (Świerczewska *et al.* 2022).

Probióticos en HS

Los estudios vinculan las enfermedades inflamatorias de la piel con un microbioma intestinal desequilibrado; por lo tanto, la modulación de la microbiota intestinal para mejorar las condiciones de la piel parece ser un enfoque viable (Sinha *et al.* 2021; Baquerizo *et al.* 2014; Al-Ghazzewi *et al.* 2014). En este sentido, los probióticos orales podrían ser una modalidad sencilla, segura y económica para el manejo terapéutico de los procesos inflamatorios de la piel.

Ring *et al.* (2022) proponen un enfoque profiláctico con la aplicación diaria de probióticos tópicos compuestos con comensales como *Corynebacterium* spp., *S. epidermidis* y *C. acnes*; que podrían proteger de eventos inflamatorios cutáneos locales.

Conclusiones

- La HS es una enfermedad compleja, cuya patogénesis aún no está clara, el microbioma intestinal y cutáneo parece tener un papel importante en su origen y progresión. Se necesitan más estudios que arrojen luz al respecto.
- Conocer el rol del microbioma en la patogénesis de la HS puede ayudar a identificar posibles objetivos terapéuticos.
- La disbiosis bacteriana esta significativamente presente en la piel de los pacientes con HS, con un aumento de patógenos oportunistas anaerobios como *Corynebacterium*, *Porphyromonas*, *Peptoniphilus* y *Prevotella*, y una pérdida de especies comensales, incluido *Cutibacterium*.
- El eje intestino-piel, y en particular, los mecanismos exactos por los que los microorganismos intestinales y sus metabolitos influyen en la HS merecen ser estudiados en profundidad.
- Los tratamientos para la HS basados en la microbiota, especialmente la suplementación microbiana dirigida a resolver la disbiosis intestinal y cutánea, podrían aportar grandes beneficios.
- La evidencia disponible sugiere que los probióticos podrían ser útiles en el tratamiento de la HS, aunque hasta el momento no existe ningún estudio publicado al respecto.

Bibliografía

- Al-Ghaazzewi FH, Tester RF. Impacts of prebiotics and probiotics on skin health. Benef Microbes. 2014; 5(2): 99-107.
- Agak GW, Mouton A, Teles, RM, Weston, T, Morselli, M, Andrade, PR, et al. Extracellular traps released by antimicrobial TH17 cells contribute to host defense. J Clin Invest. 2021; 131(2): e141594.
- Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. J Am Acad Dermatol. 2014; 71(4): 814-21.
- Jenkins T, Isaac J, Edwards A, Okoye GA. Hidradenitis suppurativa. Dermatol Clin. 2023; 41(3): 471-9.
- Lousada MB, Lachnit T, Edelkamp J, Rouillé T, Ajdic D, Uchida Y, et al. Exploring the human hair follicle microbiome. Br J Dermatol. 2021; 184(5): 802-15.
- McCarthy S, Barrett M, Kirthi S, Pellanda P, Vlckova K, Tobin AM, et al. Altered skin and gut microbiome in hidradenitis suppurativa. J Invest Dermatol. 2022; 142(2): 459-468.e15.
- Molnar J, Mallonee CJ, Stanisic D, Homme RP, George AK, Singh Met al. Hidradenitis suppurativa and 1-carbon metabolism: Role of gut microbiome, matrix metalloproteinases, and hyperhomocysteinemia. Front Immunol. 2020; 19(11): 1730.

- Naik HB, Piguet V. Standardizing hidradenitis suppurativa skin microbiome research: The methods matter. J Invest Dermatol. 2020; 140(9): 1688-90.
- Ring HC, Riis Mikkelsen P, Miller IM, Jenssen H, Fuursted K, Saunte DM et al. The bacteriology of hidradenitis suppurativa: a systematic review. Exp Dermatol. 2015; 24(10): 727-31.
- Ring HC, Thorsen J, Fuursted K, Bjarnsholt T, Bay L, Saunte DM, et al. Probiotics in hidradenitis suppurativa: a potential treatment option?. Clin Exp Dermatol. 2022; 47(1): 139-41.
- Schell SL, Schneider AM, Nelson AM. Yin and Yang: A disrupted skin microbiome and an aberrant host immune response in hidradenitis suppurativa. Exp Dermatol. 2021; 30(10): 1453-70.
- Sinha S, Lin G, Ferenczi K. The skin microbiome and the gut-skin axis. Clin Dermatol. 2021; 39(5): 829-39.
- Świerczewska Z, Lewandowski M, Surowiecka A, Barańska-Rybak W. Microbiome in hidradenitis suppurativa-What we know and where we are heading. Int J Mol Sci. 2022; 23(19): 11280.
- Wark KJL, Cains GD. The microbiome in hidradenitis suppurativa: A review. Dermatol Ther (Heidelb). 2021; 11(1): 39-52.
- Williams SC, Frew JW, Krueger JG. (2021). A systematic review and critical appraisal of metagenomic and culture studies in hidradenitis suppurativa. Exp Dermatol. 2021; 30(10): 1388-97.

TFM-6. Uso de probióticos para modular la respuesta inmunológica

Alumna: Laura Elisa Pérez Haro[1]
Tutor: José Manuel Martín Villa[2]

[1]Nutrióloga clínica. Patologías digestivas. Hospital San Agustín. Zacatecas, México. [2]Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de ADN de doble cadena y la infección por este virus se considera la enfermedad de transmisión sexual más común en todo el mundo. En la actualidad se cuenta con diferentes vacunas (Gardasil, Gardasil 9 y Cervarix) que ayudan a prevenir el desarrollo de patología grave como el cáncer cervicouterino pero no eliminan una infección existente. A lo largo de su vida, las mujeres y los hombres sexualmente activos se infectarán al menos una vez, sin que obligatoriamente desarrollen alguna patología. Los VPH de bajo riesgo son responsables de las verrugas anogenitales y cutáneas y los VPH de alto riesgo son responsables de cánceres orofaríngeos (oral, amígdalada y garganta) y cánceres anogenitales incluidos los de cuello, útero, ano, vulva, vagina y pene.

La microbiota cervicovaginal tiene una gran influencia en la modulación del sistema inmunológico del epitelio cervicovaginal, en la respuesta inflamatoria y en la protección del tracto reproductivo frente a diversas infecciones como la vaginosis bacteriana, vaginitis bacteriana, candidiasis vulvovaginal, las infecciones del tracto urinario y las enfermedades de transmisión sexual. Los estudios que hay en la actualidad han arrojado una respuesta alentadora al uso de probióticos como una potencial terapia complementaria al tratamiento médico para restaurar la microbiota en la vagina logrando la dominancia de los *Lactobacillus* y con ello mejorar la respuesta inmunológica, disminuir la inflamación y así lograr reducir la persistencia de la infección y obtener un aclaramiento viral.

Objetivo

Realizar una revision bibliográfica para evaluar si el uso de probióticos ayuda a restaurar la microbiota cervicovaginal y mejorar la respuesta inmunológica para lograr disminuir la perisistencia de la infección por VPH y lograr el aclaramiento viral.

La microbiota vaginal como herramienta para modular el sistema inmune

El género *Lactobacillus* se compone por más de 170 especies, y las que encontramos en una vagina sana son: *L. crispatus, L. gasseri, L. jensenii, L. iners* y *L. vaginalis.* En la vagina también hay cierta concentración de microorganismos entéricos como *Gardnerella vaginalis, Candida, Prevotella, Ureaplasma, Peptostreptococcus, Mycoplasma, Streptococcus, Corynebacterium, Clostridium, Staphylococcus, Bacteroides, Enterococcus, Bifidobacterium, Veillonella* y *Escherichia.* Se considera que los *Lactobacillus* son la primera línea de defensa contra cualquier agente patógeno y esto se lleva a cabo por medio de tres mecanismos:

1. Por la adherencia al epitelio. Los *Lactobacillus* vaginales tienen moléculas en su superficie que son adhesinas bacterianas las cuales van a reconocer moléculas de la superficie epitelial, que son los receptores y la consecuencia de este reconocimiento es una interacción en donde se va a formar una biopelícula provocando que los *Lactobacillus* eliminen la posibilidad de unión de los patógenos al epitelio ya que este está cubierto por los *Lactobacillus.*
2. Por la producción de compuestos antimicrobianos como el ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas. El ácido láctico funciona como un sensor de la salud vaginal, activa e inactiva los mecanismos de defensa frente a la infección. Inhibe la secreción de mediadores proinflamatorios como (IL-6, IL-8, TNFα, RANTES (quimiocina que promueve el reclutamiento de células inflamatorias como los monocitos, linfocitos y mastocitos) y MIP3α (del inglés, Macrophage Inflammatory Protein 3 Alpha) y al mismo tiempo estimula la producción de IL-1RA, que bloquea al receptor de IL-1 e inhibe el efecto proinflamatorio de IL-α e IL-1β.
3. Por la agregación con los pátogenos, tales como *Escherichia coli, G. vaginalis* y *Candida albicans*, la agregación con los patógenos induce un efecto antimicrobiano notable que aumenta la efectividad del ácido láctico, el peróxido de hidrógeno y otros compuestos microbicidas generados por los *Lactobacillus* (Martin *et al.*, 2008).

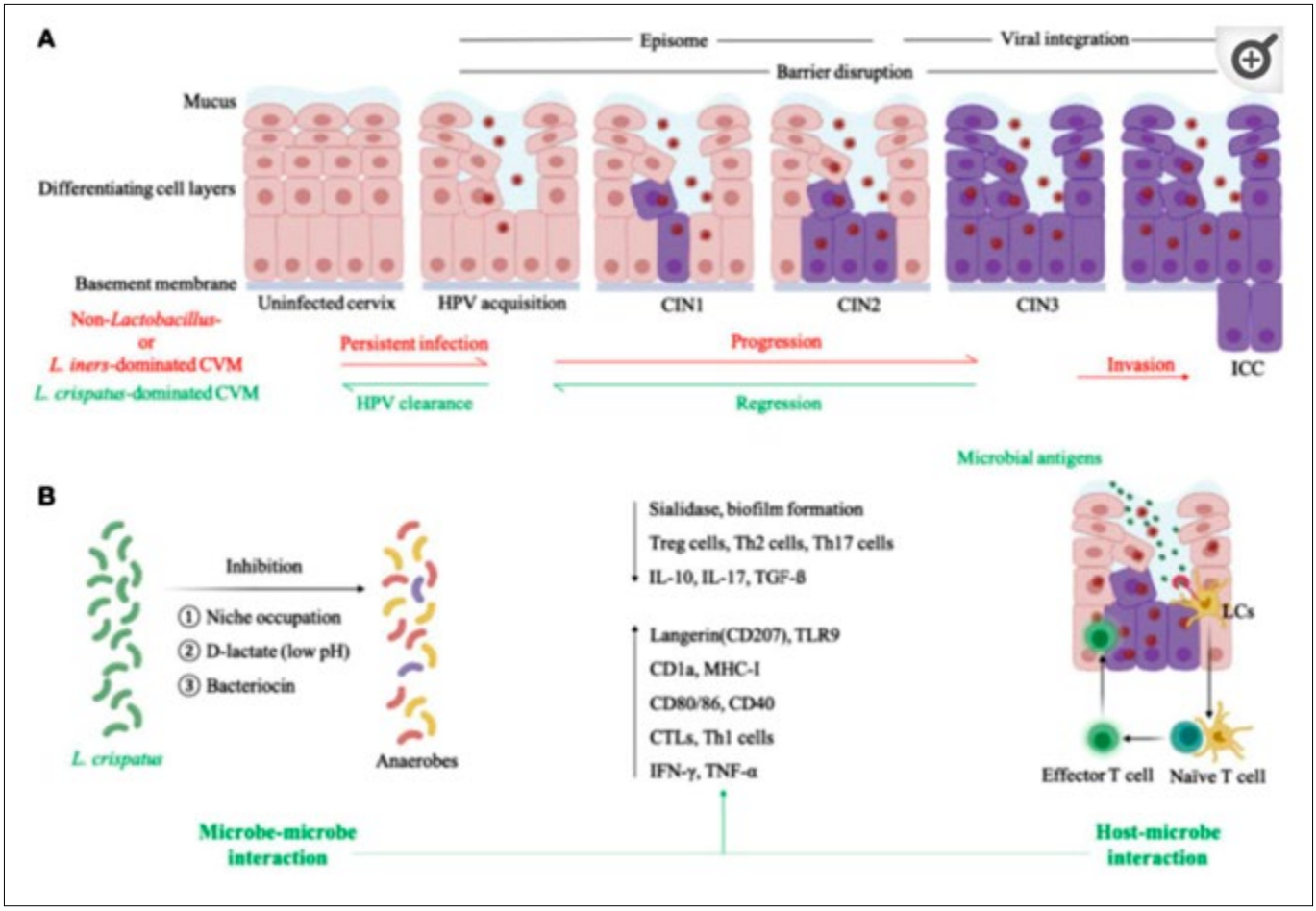


Figura 1 (TFM-6). *Fuente: Dai et al., 2021.*

Cambios en la microbiota cervicovaginal con incrementos en la diversidad bacteriana facilitan la infección por VPH y pueden estar involucrados en la persistencia de la infección y el desarrollo de lesiones preneoplásicas y cáncer. Las mujeres con VPH muestran una microbiota disbiótica con depleción de *Lactobacillus* (Dong *et al.*, 2023).

La protección contra las infecciones de transmisión sexual representan un desafío para el tracto reproductivo femenino (del inglés, FRT *Female Reproductive Tract*) porque al mismo tiempo se tiene que combinar dicha protección con una reproducción exitosa. El sistema inmunológico innato y adaptativo se controlan bajo la influencia de la producción hormonal. La protección inmunológica en el FRT cambia de acuerdo a la fase del ciclo menstrual en la que se encuentre la mujer, la protección se reduce durante la fase secretora para mejorar las condiciones para la fecundación y el embarazo y esto puede llegar a crear una ventana de vulnerabilidad en la cual ciertos patógenos pueden ingresar o proliferar y causar patología en el FRT (Wira *et al.*, 2015). La administración de probióticos de *Lactobacillus* en adecuadas cantidades, confiere beneficios para la salud por medio del restablecimiento de la homeostasis microbiana e inmune del huésped. Un probiótico puede actuar indirectamente mediante el tratamiento y prevención de la VB recurrente o directamente mediante la secreción de sustancias como el ácido láctico, el peróxido de hidrógeno y sustancias como las bacteriocinas que ayudan a proteger a la vagina de las ETS.

Conclusión

El uso de cepas probióticas tanto por vía oral como vaginal han tenido alentadores resultados para el restablecimiento de la eubiosis vaginal y se ha visto en estudios que las mujeres que han sido sometidas a un tratamiento con probióticos tienen el doble de posibilidades de resolver las anomalías citológicas relacionadas con el VPH además de menores recidivas de infecciones del tracto urinario y VB. Los estudios también han indicado el potencial de los probióticos en la promoción de la apoptosis y la supresión de la inflamación que ayuda en la prevención y en el tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial.

La microbiota del FRT necesita continuar estudiandose para comprender en su totalidad las formas en las que influye y modula a todos los factores participantes en el mantenimiento de la homeostasis reproductiva, para así lograr brindar terapias más efectivas y adecuadas, con menos recidivas para las distintas patologías reproductivas de la mujer.

Bibliografía

- Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, Yamamoto HS, Soumillon M, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. Immunity. 2015; 42(5): 965-76. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.019.
- 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. doi: 10.3390/nu12020419.
- Cha MK, Lee DK, An HM, Lee SW, Shin SH, Kwon JH, et al. Antiviral activity of Bifidobacterium adolescentis SPM1005-A on human papillomavirus type 16. BMC Med. 2012;10: 72. doi: 10.1186/1741-7015-10-72.
- Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iossa A, Perissi E, Castronovo G, et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. Sci Rep. 2017; 7(1): 10200. doi: 10.1038/s41598-017-09842-6.
- DI Pierro F, Criscuolo AA, Dei Giudici A, Senatori R, Sesti F, Ciotti M et al. Oral administration of Lactobacillus crispatus M247 to papillomavirus-infected women: results of a preliminary, uncontrolled, open trial. Minerva Obstet Gynecol. 2021; 73(5): 621-31. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04752-7.
- Ebner S, Smug LN, Kneifel W, Salminen SJ, Sanders ME. Probiotics in dietary guidelines and clinical recommendations outside the European Union.World J Gastroenterol. 2014; 20(43): 16095-100. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16095.
- Frąszczak K, Barczyński B, Kondracka A. Does Lactobacillus exert a protective effect on the development of cervical and endometrial cancer in women? Cancers (Basel). 2022; 14(19): 4909. doi: 10.3390/cancers14194909.
- Hearps AC, Tyssen D, Srbinovski D, Bayigga L, Diaz DJD, Aldunate M, et al. Vaginal lactic acid elicits an anti-inflammatory response from human cervicovaginal epithelial cells and inhibits production of pro-inflammatory mediators associated with HIV acquisition. Mucosal Immunol. 2017; 10(6): 1480-90. doi: 10.1038/mi.2017.27.
- Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, et al. Epidemiology and burden of human Papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation.Front Public Health. 2021; 8: 552028. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028.
- Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. Microbiol Mol Biol Rev. 2008; 72(4): 728-64. doi: 10.1128/MMBR.00017-08.
- Li Y, Yu T, Yan H, Li D, Yu T, Yuan T, et al. Vaginal microbiota and HPV infection: Novel mechanistic insights and therapeutic strategies.Infect Drug Resist. 2020; 13: 1213-20. doi: 10.2147/IDR.S210615.
- 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. doi: 10.3390/jcm10071461.
- Magalhães GM, Vieira ÉC, Garcia LC, De Carvalho-Leite MLR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum.An Bras Dermatol. 2021; 96(1): 1-16. doi: 10.1016/j.abd.2020.11.003.
- Palma E, Recine N, Domenici L, Giorgini M, Pierangeli A, Panici PB. Long-term Lactobacillus rhamnosus BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV-infection. BMC Infect Dis. 2018; 18(1): 13. doi: 10.1186/s12879-017-2938-z.

TFM-7. Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO), ¿una entidad clínica sobrediagnosticada?

Alumna: Jeannine Suárez Terán[1]
Tutor: Francisco Guarner Aguilar[2]

[1]Médico gastroenterólogo. Barcelona. [2]Médico gastroenterólogo. Centro Médico Teknon. Barcelona.

Introducción

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO), es una entidad clínica reconocida desde tiempos remotos, que representaba las consecuencias del crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado asociado a síntomas y parámetros clínicos de malabsorción.

En la actualidad, el SIBO se define cuando existe una concentración de $\geq 10^3$ UFC/mL de bacterias colónicas en el cultivo del aspirado duodenal/yeyunal[(1,2)]. No obstante, la práctica de la aspiración duodenal/yeyunal para cultivo microbiano es reducida debido a sus limitaciones. En este sentido, la prueba de medición del hidrógeno en el aire espirado resultante del proceso microbiano de fermentación anaeróbica intestinal se aplica actualmente para detectar SIBO como método diagnóstico indirecto. Se considera SIBO, cuando se presenta un incremento ≥ 20 ppm en la concentración del hidrógeno espirado comparado con la línea de base antes de los 90', en una prueba de aire espirado con una carga oral de carbohidrato[1].

El término SIBO, se ha popularizado en vista de la alta prevalencia reportada en diversas patologías desde que se diagnostica manera indirecta. Pese a que, los resultados de las pruebas de aliento no siempre se correlacionan con los hallazgos del resultados del cultivo duodenal/yeyunal. La presente revisión se focaliza en el estudio de la evidencia científica acerca de las características de la microbiota del intestino delgado en SIBO mediante técnicas dependientes e independientes de cultivos y su relación con los resultados de las pruebas de aire espirado como método de diagnóstico no indirecto del sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado con el fin de argumentar acerca del sobrediagnóstico.

Se analizó la bibliográfica disponible desde el año 1968 hasta Julio del 2023. La información se obtuvo de la base de datos (MEDLINE, Pubmed.gov) de la United State National Library of Medicine, del Google Scholar y ResearchGate.

Definición de SIBO

Aunque existen diversas definiciones para el diagnóstico de SIBO en la literatura, tradicionalmente SIBO había sido definido como la presencia de un recuento bacteriano superior a 10^5 UFC/mL en el cultivo del aspirado del intestino

delgado. La propuesta más reciente de un nuevo umbral de ≥ 10^3 UFC/mL, está respaldado por una revisión que indica recuentos bacterianos más bajos (0-10^3 UFC/ml) en el intestino delgado en controles sanos asintomáticos[3]. Además, se ha visto que la prevalencia de SIBO es más alta en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) con recuentos ≥ 5x10^3 UFC/mL. La ubicación proximal de las muestras del duodeno, su relativa protección frente a la translocación de bacterias desde el colon y la exposición al ácido estomacal también influyen en la propuesta del nuevo umbral.

Desde el punto de vista cualitativo, se considera SIBO siempre que los microorganismos aislados sean los que colonizan el intestino grueso, debido en parte a la incertidumbre de la relevancia clínica de los microorganismos propios del tracto respiratorio y digestivo superior en el SIBO.

Microorganismos identificados por métodos de cultivo en SIBO

Se seleccionaron 37 estudios que analizan la microbiota del intestino delgado por cultivo. El concepto de SIBO implica que la etiología obedece a una o más bacterias. En general, las bacterias del filo Proteobacteria y Firmicutes son las que se identifican más frecuentemente. De las proteobacterias, la especie *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella.* En pacientes con SIBO y SII, en el cultivo duodenal en Agar MacConkey se reconocen microorganismos gramnegativos como *Escherichia coli, Enterobacter* spp*., Klebsiella* spp*., Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Stenotrophomonas maltophilia, Citrobacter freundii, Serratia marcescens.*

En diversos estudios se aislaron e incluyeron para el diagnóstico bacterias del filo Firmicutes como especies del género *Streptococcus* y *Enteroccocus* que pertenecen a la microbiota del tracto aerodigestivo superior (TAS). Sin embargo, en el estudio de Cangemi *et al.*[4], los cultivos con crecimiento de bacterias grampositivas fueron descartados para el diagnóstico.

No se muestra una marcada presencia de anaerobios. Estos correspondían alrededor del 3-4% de los microorganismos detectados en el cultivo. Son descritos mayormente *Bacteroides, Clostridium* y *Lactobacillus.*

Análisis de la microbiota intestinal en SIBO por técnicas independientes de cultivo

Se revisaron 5 estudios relacionados con el estudio de la microbiota duodenal mediante secuenciación de ARN ribosómico16S, uno de ellos presenta una subcohorte de 38 pacientes, cuyo aspirado duodenal se evalúa mediante secuenciación metagenómica de genoma completo. Las características y hallazgos se muestran en la Tabla 1. Tanto la metodología y los resultados son heterogéneos y discordantes. En general, los resultados indican que cuando existe sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, no solo sería debido al incremento de la abundancia de proteobacterias (bacterias aerobias, especialmente coliformes), sino también incluiría proliferación de otros taxones anaerobios menos reconocidos con los métodos tradicionales de cultivo. Ello sugiere que el recuento bacteriano por cultivo de aspirado duodenal no es un marcador cien por cien fiable como patrón diagnóstico de referencia.

Test de aire espirado de lactulosa y glucosa como métodos indirectos de diagnóstico de SIBO

La sensibilidad y especificidad obtenidas de dieciséis (16) artículos de estudios de corte transversal, que comparan las pruebas de aire espirado con diferentes carbohidratos con el diagnóstico de SIBO mediante cultivo son las siguientes:

- Glucosa (50 g): sensibilidad 63%, especificidad 69%.
- Glucosa (75-100 g): sensibilidad 44,1%, especificidad 87,5%.
- Lactulosa (10-12g): sensibilidad 45% y especificidad 65%.

La sensibilidad y especificidad de estas pruebas están muy por debajo de los estándares requeridos para que un test diagnóstico sea fiable. A esto se añade la circunstancia de que el test de lactulosa es propiamente un instrumento para estimar el tiempo de tránsito oro-cecal. Los criterios para diferenciar entre SIBO y tiempo de tránsito oro-cecal son arbitrarios y no están validados.

Discusión y conclusión

La definición del SIBO sigue en debate. El sobrediagnóstico actual de SIBO, por una parte, puede ser debido a una disminución del punto de corte > 10^3 UFC/mL de bacterias en el cultivo de aspirado duodenal, con la premisa de que las poblaciones bacterianas son de aproximadamente $10^{4\text{-}5}$ UFC/mL en el duodeno, Booijink[10] y Kastl[11]. Además, se han informado cargas microbianas absolutas más elevadas por PCR digital en pacientes con SIBO no estadísticamente significativas Barlow[12]. Las cargas bacterianas más elevadas, no siempre se correlacionan con disminuciones en la diversidad de especies bacterianas ni con indicios de disbiosis[13]. Las poblaciones bacterianas de esta región del tracto intestinal tienen una biomasa menor, son menos diversas, aunque, más dinámicas dada la necesidad de responder a las condiciones lumínicas y factores rápidamente cambiantes.

Por otra parte, el sobrediagnóstico se debe a las pruebas de aire espirado, ya que, carecen de suficiente sensibilidad y especificidad limitando su utilidad clínica; Por tanto, se debe abordar con precaución el diagnóstico de SIBO.

Esta revisión destaca las dificultades actuales en la precisa determinación del SIBO, debido a las limitaciones del cul-

Tabla 1 (TFM-7). Análisis metagenómico de la microbiota del intestino delgado en el SIBO.

Autor Año	Muestra (n); Indicación de cultivo; Diagnóstico microbiológico de SIBO; Prevalencia	Hallazgos del análisis por secuenciación metagenómica (aspirado duodenal, mucosa)	Abundancia relativa Género y especies	Familia	Clase	Filo
Leite[5] 2023	505 Múltiples indicaciones; **>10³ UFC/mL** en AMC: 20,3%.	**ARNr 16S** **SIBO *vs*. No SIBO** ↓ α diversidad (p=0,09E-2), ↑ β diversidad (p=0,03) ↓ Conectividad de las redes microbianas	↑ *Klebsiella* (p=<0,0018) ↑ *Escherichia* (p=<0,00001) ↑ *Shigella* ↑ *Enterobacter* ↓ *Streptococcus*	↑ Enterobacteriaceae (p ajustado=2,66E-7) ↓ Streptococcaceae	↑ Gamma-proteobacteria	↑ Proteobacteria
	34 casos	**SECUENCIACIÓN DEL GENOMA COMPLETO**	↑ *E. coli BL21(DE3) y K-12* ↑ *Klebsiella* spp. ↑ *Enterobacter* spp.	↑ Enterobacteriaceae		
Bamba[6] 2023	24 Sospecha de SIBO; **>10³ UFC/mL;** 62%	**ARNr 16S** **SIBO *vs*. No SIBO** ↓ α diversidad (p=0,01) ↑ β diversidad (p=0,01)	↑ *Streptococcus* ↑ *Actinomyces* ↑ *Granulicatella* ↓ *Bacteroides* ↓ *Blautia* ↓ *Prevotella*			↓ Bacteroidetes (p=0,02) ↑ Saccharibacteria (p=0,07) ↑ Firmicutes ↓ Proteobacteria ↓ Fusobacteria
Leite[7] 2020	140 Múltiples indicaciones; **>10³ UFC/mL;** 30%	**ARNr 16S** **SIBO *vs*. No SIBO** ↓ α diversidad (p=0,0009), ↑ β diversidad Correlación inversa Proteobacteria *vs*. Firmicutes (p<0,0001)	↑ *Klebsiella* (p<0,0001) ↑ *Escherichia/* ↑ *Shigella* (p<0,0001) ↑ *Aeromonas* ↑ *Acinetobacter* ↑ *Moraxella*	↑ Enterobacteriaceae (p<0,0001) ↑ Aeromonadaceae ↑ Moraxellaceae (p<0,0001)	↑ Gamma-proteobacteria p<0,0001 ↑ Deltaproteobacteria p=2,07E-7	↑ Proteobacteria (FDR p=2,21E-14) ↓ Firmicutes (p=0,0007) ↓ Actinobacteria ↓ Fusobacteria ↓ Bacteroidetes
Shin[8] 2019	Casos: 36 Sospecha de SIBO **>10⁵ UFC/mL**	**ARNr 16S** **SIBO *vs*. No SIBO** Aspirado duodenal: No diferencias en α ni β diversidad Mucosa: ↓ α diversidad				
		SIBO Coliforme vs. TAS: Mucosa: ↑ β diversidad (p=0,001), diferencias en múltiples taxones bacterianos	**SIBO coliforme:** Aspirado: ↑ *Granulicatella* spp. Mucosa: ↑ *Clostridium spp.*			
Saffouri[9] 2019	Casos: 126 Síntomas GI. **>10⁵ UFC/mL** Controles: 38	**SIBO *vs*. No SIBO** No diferencias en α y β diversidad. **Sintomáticos *vs*. Controles** ↓ α diversidad, (p<0,0001) ↑ β diversidad filogenética (p<0,001) y no filogenética (p<0,001)	Sintomáticos: ↓ *Porphyromonas* ↓ *Prevotella* ↓ *Fusobacterium*			

SIBO: Small intestinal bacteria overgrowth; UFC/mL: Unidades formadoras de colonia por mililitro; AMC: Agar Mac Conkey; TAS: Bacterias tipo orofaríngeo o tracto aerodigestivo superior; GI: Gastrointestinales; Vs: Versus.

tivo. Las alteraciones de la microbiota, analizadas por metagenómica, requieren interpretación contextual en la práctica clínica. Se necesitan más estudios para detallar la microbiota intestinal y su relación con los síntomas gastrointestinales en el SIBO, igualmente se deben desarrollar mejores métodos diagnósticos, siendo la cápsula de detección de gases una opción prometedora a futuro.

Bibliografía

1. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American Consensus. Am J Gastroenterol. 2017; 112: 775-84. https://journals.lww.com/00000434-201705000-00025
2. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical guideline: Small intestinal bacterial overgrowth. Am J Gastroenterol. 2020; 115: 165-78. https://journals.lww.com/10.14309/ajg.0000000000000501
3. Khoshini R, Dai S-C, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. Dig Dis Sci. 2008; 53: 1443-54. http://link.springer.com/10.1007/s10620-007-0065-1
4. Cangemi DJ, Lacy BE, Wise J. Diagnosing small intestinal bacterial overgrowth: A comparison of lactulose breath tests to small bowel aspirates. Dig Dis Sci. 2021; 66: 2042-50. https://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06484-z
5. Leite G, Rezaie A, Mathur R, Barlow GM, Rashid M, Hosseini A, et al. Defining small intestinal bacterial overgrowth by culture and high throughput sequencing. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 [En prensa]. https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0234906
6. Bamba S, Imai T, Sasaki M, Ohno M, Yoshida S, Nishida A, et al. Altered gut microbiota in patients with small intestinal bacterial overgrowth. J Gastroenterol Hepatol. 2023; 38: 61-9. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.16013
7. Leite G, Morales W, Weitsman S, Celly S, Parodi G, Mathur R, et al. The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth. PLoS One. 2020; 15: e0234906. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356523004524
8. Shin AS, Gao X, Bohm M, Lin H, Gupta A, Nelson DE, et al. Characterization of proximal small intestinal microbiota in patients with suspected small intestinal bacterial overgrowth: A cross- sectional study. Clin Transl Gastroenterol. 2019; 10: e00073. https://journals.lww.com/01720094-201908000-00003
9. Saffouri GB, Shields-Cutler RR, Chen J, Yang Y, Lekatz HR, Hale VL, et al. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. Nat Commun. 2019; 10: 2012. https://www.nature.com/articles/s41467-019-09964-7
10. Booijink CC, Zoetendal EG, Kleerebezem M, de Vos WM. Microbial communities in the human small intestine: coupling diversity to metagenomics. Future Microbiol. 2007; 2: 285-95. https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/17460913.2.3.285
11. Kastl AJ, Terry NA, Wu GD, Albenberg LG. The structure and function of the human small intestinal microbiota: Current understanding and future directions. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2020; 9: 33-45. https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.07.006
12. Barlow JT, Leite G, Romano AE, Sedighi R, Chang C, Celly S, et al. Quantitative sequencing clarifies the role of disruptor taxa, oral microbiota, and strict anaerobes in the human small- intestine microbiome. Microbiome. 2021; 9: 214. https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-021-01162-2
13. Sundin OH, Mendoza-Ladd A, Zeng M, Diaz-Arévalo D, Morales E, Fagan BM, et al. The human jejunum has an endogenous microbiota that differs from those in the oral cavity and colon. BMC Microbiol. 2017; 17: 160. https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-017-1059-6

TFM-8. Efecto de una intervención inmunonutricional en la poblacion del filo bacteroidota implicada en patologias metabolicas

Autora: María Victoria Espada Aguirre Mier
Tutor académico: Alfonso Clemente[1]
Tutor Profesional: José Moises Laparra Llopis[2]

[1]Universidad Europea, SEMPyP. [2]IMDEA.

Introducción

En los últimos años se ha evidenciado la relación, si bien no causal, que existe entre las patologías (inmuno)metabólicas y la microbiota intestinal. En este sentido se ha visto que ciertas especies del género *Bacteroides spp* pueden tener efectos beneficiosos en la salud metabólica. La composición de la microbiota intestinal esta dictada principalmente por la dieta, de aquí que existen intervenciones nutricionales con el fin de orientar la composición de la microbiota hacia estados más saludables. Dada la comunicación bidireccional de la microbiota intestinal con el sistema inmune, y la participación de este en el desarrollo de patologías metabólicas, se han propuesto nuevas estrategias de intervención, como la inmunonutrición.

Objetivo

Determinar, con una perspectiva de género, la influencia de una intervención inmunonutricional sobre la proporción de miembros del género *Bacteroides* que están asociados positivamente con el control de patologías metabólicas.

Material y métodos

La intervención inmunonutricional tuvo un diseño en paralelo y doble ciego, donde los voluntarios (n=12/grupo), recibieron en forma de galleta distintas formulaciones con ingredientes inmunonutricionales (formulación funcional y formulación comercial). Se tomaron muestras fecales al inicio y al final del estudio; a partir de las cuales se realizó una extracción del DNA microbiano para posteriormente cuantificar los cambios en su microbiota intestinal mediante la técnica qPCR.

Resultados

La intervención mediante la formulación funcional no presenta efecto negativo en los microorganismos que componen la microbiota intestinal, mientras que, la intervención con la formulación comercial reduce la composición de la microbiota en el género masculino. La relación *Bacillota/Bacteroidota* no se ve alterada en ninguno de los grupos de intervención; mientras que, en las variaciones individuales de los filos, existen tendencias opuestas entre los grupos de intervención. La población femenina del grupo que recibió

la formulación funcional, mostró la expansión significativa del filo *Bacteroidota* y de especies como *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis) y Bacteroides vulgatus (B. vulgatus)*. Mientras que la población masculina se caracterizó por la pérdida del efecto positivo en la expansión del filo B*acteroidota*, en cuanto a las especies*, B. vulgatus* fue el único que aumentó su población en los voluntarios que consumieron la formulación funcional.

Conclusión

La intervención inmunonutricional mediante la formulación funcional favorece el aumento de la población del filo *Bacteroidota* y las especies *B. fragilis* y *B. vulgatus*, estos cambios se manifiestan de manera específica según el género del huésped. Según las variaciones cuantificadas, se puede asumir una microbiota 'más saludable' en los voluntarios que consumieron la formulación funcional respecto a los que consumieron la formulación comercial. Sin embargo, también es importante tener en cuenta que la participación de *B. fragilis* en la salud intestinal todavía presenta aspectos que necesitan aclararse, ya que su presencia también se ha asociado a la enfermedad de Chron.

Bibliografía

- Álvarez J, Fernández-Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, Sanz Y. Microbiota intestinal y salud. Gastroenterol Hepatol. 2021; 44(7): 519-35.
- Gauffin Cano P, Santacruz A, Moya Á, Sanz Y. Bacteroides uniformis CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity. PLoS ONE. 2012; 7(7): e41079.
- Hemarajata P, Devaraj S, Versalovic J. La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2013; 47(2): 421;34.
- Jian C, Luukkonen P, Yki-Järvinen H, Salonen A, Korpela K. Quantitative PCR provides a simple and accessible method for quantitative microbiota profiling. PLoS ONE. 2020; 15(1): e0227285
- Laparra Llopis JM, Brown D, Saiz B. Chenopodium quinoa and salvia hispanica provide immunonutritional agonists to ameliorate hepatocarcinoma severity under a high-fat diet. Nutrients. 2020; 12(7): 1946.
- Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pesoa S, Navarrete P, Balamurugan R. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? Nutrients. 2020; 12(5): 1474.
- Sanz Y. Microbiota y enfermedades metabólicas. Biocodex Microbiota Institute; 2019. Disponible en: https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/pro/microbiota-y-enfermedades-metabolicas
- Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. La carga de enfermedad en España: resultados del Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016. Med Clín. 2018; 151(5): 171-90.
- Srdić M, Ovčina I, Fotschki B, Haros CM, Laparra Llopis JM C. quinoa and S. hispanica L. seeds provide immunonutritional agonists to selectively polarize macrophages. Cells. 2020; 9(3): 593.
- Troy EB. Beneficial effects of Bacteroides fragilis polysaccharides on the immune system. Front Biosci. 2010; 15(1): 25.
- Valero Y, Colina J, Herrera H. La microbiota intestinal y su rol en la diabetes. An Venez Nutr. 2015; 28(2): 132-44.
- Xu M, Lan R, Qiao L, Lin X, Hu D, Zhang S, et al. Bacteroides vulgatus ameliorates lipid metabolic disorders and modulates gut microbial composition in hyperlipidemic rats. Microbiol Spectr. 2023; 11(1): e0251722.
- Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, Watanabe H, Hayashi T, Tabata T, et al. Bacteroides vulgatus and Bacteroides dorei reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis. Circulation. 2018; 138(22): 2486-98.
- Zafar H, Saier MH. Gut Bacteroides species in health and disease. Gut Microbes. 2021; 13(1): 1-20.
- Zhang Y, Zhang H. Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications. Food Sci Human Wellness 2. 2013; 2(3-4): 167-72.

TFM-9. Valoración de diferentes emulsiones para vehiculizar una cepa probiótica

Autor: Álvaro José Puebla Vidal
Tutores: María Inmaculada Cuevas Gómez y Guillermo Álvarez Calatayud

Resumen

Los probióticos constituyen un sector emergente en los ámbitos de la salud y el bienestar humano y animal, mostrando un potencial prometedor en su uso para determinadas enfermedades como por ejemplo la diarrea asociada a *Clostridioides difficile*, o la colibacilosis en lechones. Para que una cepa probiótica pueda ejercer efectos beneficiosos en el hospedador debe sobrevivir a diversos factores ambientales y mantenerse a una concentración suficiente. En este estudio se evaluaron 8 emulsiones para valorar su capacidad de proteger a una cepa probiótica del género *Lactobacillus* con propiedades probióticas reconocidas. Dichas emulsiones se prepararon a partir de soluciones con aceites minerales comerciales, así como parafina líquida. Se evaluó la estabilidad de las emulsiones, la supervivencia de la cepa en las mismas a 4°C, 25°C y –20°C durante 2 semanas y la actividad antimicrobiana de la cepa probiótica en emulsión. Aunque no resultaron estables, las emulsiones a base de parafina líquida fueron las que proporcionaron los mejores resultados de supervivencia de la cepa en todas las condiciones. La cepa en emulsión a base de parafina líquida mantuvo su actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus.* Las emulsiones a base de parafina son una buena opción para alargar la supervivencia de las cepas probióticas durante 2 semanas. No obstante, son necesarios futuros estudios para evaluar la supervivencia en periodos más prolongados.

Bibliografía

- Ozen M, Dinleyici EC. The history of probiotics: the untold story. Benef Microbes. 2015; 6(2): 159-65.
- Yadav MK, Kumari I, Singh B, Sharma KK, Tiwari SK.. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next- generation therapeutics. Appl Microbiol Biotechnol. 2022; 106(2): 505-21.
- Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nat Med. 2019; 25(5): 716-29.
- Gilliand SE, Morelli L, Reid G. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Food and Agriculture Organization of the United Nations y World Health Organization; 2001. Disponible en: https://www.iqb.es/digestivo/pdfs/probioticos.pdf

- Haji F, Cheon J, Baek J, Wang Q, Tam KC. Application of Pickering emulsions in probiotic encapsulation- A review. Curr Res Food Sci. 2022; 5: 1603-15.
- 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.
- Jiménez E, Ladero V, Chico I, Maldonado-Barragán A, López M, Martín V, etal. Antibiotic resistance, virulence determinants and production of biogenic amines among enterococci from ovine, feline, canine, porcine and human milk. BMC Microbiol. 2013; 13: 288.
- Rodrigues FJ, Cedran MF, Bicas JL, Sato HH. Encapsulated probiotic cells: Relevant techniques, natural sources as encapsulating materials and food applications – A narrative review. Food Res Int. 2020; 137: 109682.
- Singh S, Gupta R, Chawla S, Gauba P, Singh M, Tiwari RK, et al. Natural sources and encapsulating materials for probiotics delivery systems: Recent applications and challenges in functional food development. Front Nutr. 2022; 9: 971784.
- Šipailienė A, Šlimaitė G, Jeznienė S, Venskutonis PR, Leskauskaitė D. W/O/W double emulsion-loaded alginate capsules containing Lactobacillus plantarum and lipophilic sea buckthorn (Hippophae rhamnoides L.) pomace extract in different phases. Food Sci Technol Int. 2022; 28(5): 397-407.
- Gul LB, Con AH, Gul O. Storage stability and sourdough acidification kinetic of freeze-dried Lactobacillus curvatus N19 under optimized cryoprotectant formulation. Cryobiology. 2020; 96: 122-9.
- Zdenkova K, Alibayov B, Karamonova L, Purkrtova S, Karpiskova R, Demnerova K. Transcriptomic and metabolic responses of Staphylococcus aureus in mixed culture with Lactobacillus plantarum, Streptococcus thermophilus and Enterococcus durans in milk. J Ind Microbiol Biotechnol. 2016; 43(9): 1237-47.
- Aljasir SF, D'Amico DJ. The effect of protective cultures on Staphylococcus aureus growth and T enterotoxin production. Food Microbiol. 2020; 91: 103541.
- Ming Z, Han L, Bao M, Zhu H, Qiang S, Xue S, et al. Living bacterial hydrogels for accelerated infected wound healing. Adv Sci (Weinh). 2021; 8(24): e2102545.
- Kim HT, Lee J, Jo YJ, Choi MJ. Application of liposome encapsulating Lactobacillus curvatus extract in cosmetic emulsion lotion. Materials (Basel). 2021; 14(24): 7571.

TFM-10. El estilo de vida y su influencia sobre la disbiosis vaginal: guía de recomendaciones y prácticas saludables de higiene íntima para restablecer la eubiosis

Alumna: Bienvenida Alexandra Correa Cevallos
Tutor: Juan Evaristo Suárez Fernández

Resumen

Las afecciones vaginales como la vaginosis bacteriana, la vaginitis inflamatoria descamativa, la vulvovaginitis fúngica, la tricomoniasis y sus complicaciones, como la enfermedad pélvica inflamatoria, la infertilidad y el parto prematuro, tienen una enorme prevalencia mundial. Se considera que prácticamente toda la población femenina sufrirá al menos uno de estos episodios durante el periodo fértil de su vida. Existen factores predisponentes, tanto fisiológicos (menstruación, coito) como sobrevenidos (duchas vaginales, uso de algunos medios anticonceptivos, vestimenta, tratamientos antibióticos o radioterápicos, tabaquismo, etc.) que promueven la disminución de la microbiota lactobacilar predominante en la vagina sana y la consiguiente aparición de dichos cuadros. Los problemas se maximizan en los países de ingresos bajos en los que la falta de información y la persistencia de tradiciones indeseables ponen en especial riesgo a la población. Por eso, es necesario implementar programas de salud educativa integral destinados a reducir la prevalencia de dichos cuadros. El presente trabajo de fin de máster enumera los factores de riesgo asociados a las disbiosis vaginales, discute las razones que los promueven y describe sus consecuencias patológicas para generar unas recomendaciones de fácil comprensión, con el objetivo de que puedan imprimirse en un tríptico que sería entregado a las mujeres en edad fértil, especialmente en las comunidades de bajos recursos y con acceso limitado a los servicios sanitarios (Fig. 1).

Recomendaciones para la salud e higiene genital

1. **Lavado y limpieza de genitales**
   - Utilice un sustituto del jabón, hipoalergénico suave (Syndet) con pH entre 4,2 a 5,6.
   - Seque el área dando palmaditas con una toalla suave.
   - Es preferible ducharse que bañarse.
   - Limpiar la vulva una vez al día, suele ser suficiente.
   - Utilice papel higiénico blanco.
   - Si no padece infecciones genitourinarias, limpie la vulva después de orinar con toallitas húmedas.
   - No lave solo con agua, puede provocar sequedad y picazón.
   - No realice duchas o lavados al interior de la vagina.
   - No utilice toallitas húmedas limpiadoras.
   - No utilice secador de pelo en la vulva.

2. **Ropa interior y de vestir**
   - Use ropa interior holgada, preferentemente de algodón, blanca.
   - Use pantalones o faldas holgadas.
   - En casa, a ser posible, use faldas largas sin ropa interior.
   - Duerma sin ropa interior o use boxers holgados.
   - Cambie la ropa interior con frecuencia; evite usar protectores diarios o toallitas sanitarias.
   - Lave la ropa interior por separado con detergente no biológico.
   - Si ha usado un producto quitamanchas o lejía, enjuague la ropa interior en agua limpia y lávela de nuevo.
   - Quítese la ropa mojada tan pronto como pueda.
   - No use ropa ajustada (shorts de ciclistas, jeans ajustados, etc.).
   - No use ropa interior de colores oscuros (tiene tintes textiles).
   - No use pantimedias.

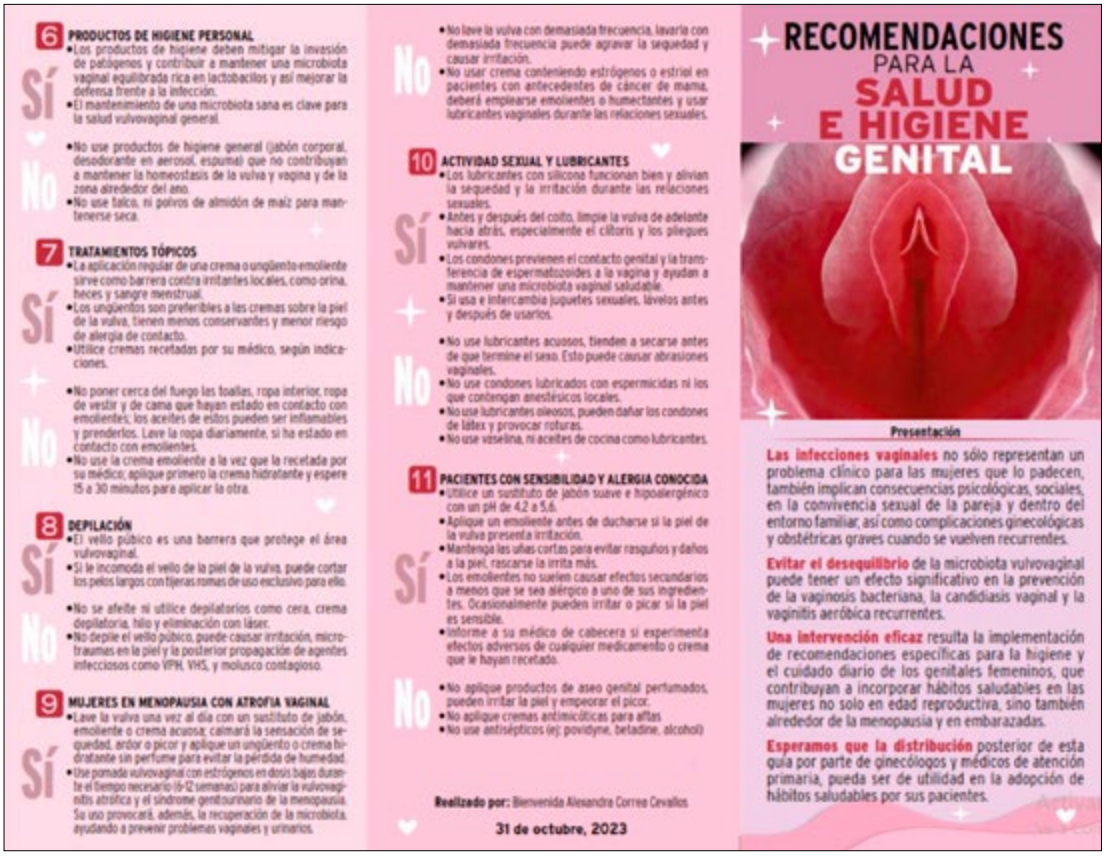


Figura 1 (TFM-10). Modelo de tríptico sobre "recomendaciones para la salud e higiene genital".

– No lave su ropa interior con suavizantes de tela o detergente en polvo biológico.

3. **Higiene menstrual y cuidado posparto**
   – Cambie las toallas sanitarias desechables o las reutilizables cada 3 a 5 horas.
   – Puede hacer uso de tampones cuando su flujo llene un tampón en 4 horas o menos. Coloque los de menor absorbencia.
   – Si usa copas menstruales, vacíelas cada 4-8 h, lave la copa y hiérvala 5 minutos.
   – Si le realizaron cesárea mantenga secas las suturas.
   – No use toallas sanitarias perfumadas, con aloe vera, ni hemostáticos.
   – No mantenga las toallas sanitarias desechables ni reutilizables más de 4 horas.
   – No utilice tampones o cuando el flujo de sangre sea bajo.

4. **Dieta y nutrientes**
   – Beba muchos líquidos.
   – Ingiera una dieta baja en azúcares y grasas, con ácido fólico, vitaminas, betacaroteno, calcio y hierro.
   – No coma alimentos ricos en azúcares simples o refinados; favorecen el desarrollo de levaduras.

5. **Emolientes o humectantes e hidratantes**
   – Use crema emoliente (hidratante); protege la piel de la zona anogenital. No debe contener fragancias.
   – Puede usar también una fina capa de aceite de oliva extra virgen, aceite de coco y ungüento de óxido de zinc; reducen la irritación de la piel durante la menstruación y al orinar.
   – Si la piel de la vulva está irritada, guarde la crema en la nevera. Aplique con toques suaves.

6. **Tratamientos tópicos**
   – La aplicación regular de una crema emoliente sirve como barrera frente a irritantes locales, como orina, heces y sangre menstrual.
   – Los ungüentos son preferibles a las cremas sobre la piel de la vulva, tienen menos conservantes.
   – No use la crema emoliente a la vez que la recetada por su médico; aplique primero la crema hidratante y espere 15 a 30 minutos para aplicar la otra.

7. **Depilación**
   – El vello púbico es una barrera que protege el área vulvovaginal; si le incomoda puede cortar los pelos largos con tijeras romas.
   – No se afeite ni utilice depilatorios como cera, crema depilatoria, hilo y eliminación con láser.
   – No depile el vello púbico, puede causar microtraumas en la piel y la posterior propagación de agentes infecciosos.

8. **Mujeres en menopausia con atrofia vaginal**
   – Lave la vulva una vez al día con un sustituto de jabón; calmará la sensación de sequedad, ardor o picor y aplique un ungüento o crema hidratante sin perfume.
   – Use pomada vulvovaginal con estrógenos en dosis bajas durante el tiempo necesario (6-12 semanas). Recuperará la microbiota, ayudando a prevenir infecciones vaginales y urinarias.
   – En pacientes con antecedentes de cáncer de mama, deberá emplear humectantes a más de lubricantes durante la relación sexual.

9. **Actividad sexual y lubricantes**
   – Los lubricantes con silicona funcionan bien y alivian la sequedad durante la relación sexual.
   – Antes y después del coito, limpie la vulva de adelante hacia atrás.
   – Los condones previenen el contacto genital y ayudan a mantener una microbiota vaginal saludable.
   – Si usa e intercambia juguetes sexuales, lávelos antes y después de usarlos.
   – No use lubricantes acuosos, tienden a secarse antes de finalizar la relación sexual. Esto puede causar abrasiones vaginales.
   – No use condones lubricados con espermicidas ni conteniendo anestésicos locales.
   – No use lubricantes oleosos, pueden dañar los condones de látex y provocar roturas.

10. **Pacientes con sensibilidad y alergia conocida**
   – Utilice un sustituto de jabón suave e hipoalergénico con un pH de 4,2 a 5,6.
   – Aplique un emoliente antes de ducharse si la piel de la vulva presenta irritación.
   – Mantenga las uñas cortas para evitar rasguños y daños a la piel.
   – No aplique productos de aseo genital perfumados, pueden irritar la piel y empeorar el picor.
   – No use antisépticos (ej: povidyne, betadine, alcohol)

Bibliografía

– Abor PA. Menstrual hygiene management in public high schools in Ghana. Afr Health Sci. 2022; 22: 88-91.
– Bardin MG, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL et al. Habits of genital hygiene and sexual activity among women with bacterial vaginosis and/or vulvovaginal candidiasis. Rev Bras Ginecol Obstet. 2022; 44: 169-177.
– Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A et al. Reviewing the Composition of vaginal microbiota: Inclusion of nutrition and probiotic factors in the maintenance of eubiosis. Nutrients. 2020; 12: 419.
– British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis (2019). BASHH; 2019.

- Chen X, Lu Y et al. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. Front Cell Inf Microbiol. 2021; 11: 631972.
- Cocomazzi G, De Stefani S, Del Pup L et al. The impact of the female genital microbiota on the outcome of assisted reproduction treatments. Microorganisms. 2023; 11: 1443.
- Crann SE, Cunningham S, Albert A, Money DM, O'Doherty KC. Vaginal health and hygiene practices and product use in Canada: a national cross-sectional survey. BMC Women's Health. 2018; 18: 52.
- Espitia FJ. Influencia de la depilación íntima en la aparición de infecciones vulvovaginales y urinarias. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2021; 29: 187-95.
- Gözüyeşil E. Investigation of genital hygiene behavior: An example of slum area. Ortadogu Tıp Derg. 2020; 12: 186-93.
- Hladik F, Roxby AC. Starting to have sexual intercourse is associated with increases in cervicovaginal immune mediators in young women: a prospective study and meta-analysis. Elife. 2022; 11: e78565.
- Holdcroft AM, Ireland DJ, Payne MS. The vaginal microbiome in health and disease-What role do common intimate hygiene practices play? Microorganisms. 2023; 11: 298.
- Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020; 19: 5.
- Pete PMN, Biguioh RM, Izacar AGB, Adogaye SBB, Nguemo C. Genital hygiene behaviors and practices: A cross-sectional descriptive study among antenatal care attendees. J Public Health Afr. 2019; 10: 746.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2013. Skin conditions of the vulva patient information leaflet. 2013.
- Stockdale CK, Boardman LA, Haefner HK, Lawson H. Diagnosis and management of vulvar skin disorders. ACOG Practice Bulletin No. 224. Am Col Obstetricians Gynecologists. Obstet Gynecol 2020; 136: e1-14.

TFM-11. Eje intestino-piel: Microbiota y dermatitis atópica

Alumna: Tania Sofía Dávila Terán[1]
Tutoras: Gabriela Zambrano, Elena Seoane[2]

[1]Servicio de Alergología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. [2]Servicio de Alergología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria cutánea que afecta principalmente a niños. Los tratamientos actuales se enfrentan a un desafío por la alta heterogeneidad de la enfermedad, apareciendo en los últimos años una nueva diana terapéutica: la microbiota. Se ha investigado en los últimos años la relación de la microbiota cutánea e intestinal en la patogenia de la dermatitis atópica, así como la existencia de un eje intestino-piel.

Papel de la microbiota en la dermatitis atópica

La inflamación crónica de la dermatitis atópica puede exacerbar la disfunción de la barrera cutánea y se relaciona con anomalías en el funcionamiento de genes asociados a esta. Cambios en la composición de la microbiota cutánea se relaciona con el desarrollo y exacerbación de los síntomas de la dermatitis atópica mediante un mecanismo de inflamación alérgica. La disbiosis de la microbiota comensal cutánea rompe el estado de homeostasis en la piel promoviendo el desarrollo de enfermedad. El microorganismo más implicado y más estudiado en esta patología es el *Staphylococcus aureus, el cual está* presente en mayor proporción en estos pacientes, este es capaz de liberar citocinas proinflamatorias tales como IL-4, IL-13 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP) conllevando a una respuesta tipo Th2. Así mismo, la colonización de *S. aureus* altera la actividad supresora de las células T reguladoras, produciendo un ambiente proinflamatorio y aumentando los niveles totales de IgE. En el desarrollo de la dermatitis atópica no solo se evidencia alteración de la microbiota cutánea sino también de la microbiota intestinal. Se ha estudiado la relación de la microbiota intestinal con la dermatitis atópica principalmente en los primeros años de vida, donde presentan una diversidad disminuida de bacterias beneficiosas e incremento de bacterias patógenas causando disbiosis. Existen diversos mecanismos de cómo la microbiota intestinal regula la respuesta inmunológica en la dermatitis atópica: eje ácidos grasos cadena corta y antiinflamación, eje metabolitos del triptófano y receptores aril hidrocarburo y mediante la señalización de receptores *Toll like*.

Eje intestino-piel

Existe una comunicación bidireccional entre la piel y el intestino mediante múltiples vías y sistemas como el endocrino, inmunológico y nervioso por lo que enfermedades digestivas pueden tener repercusiones en la piel y viceversa.

Situaciones de disbiosis intestinal pueden causar un aumento de permeabilidad intestinal causando migración de bacterias y sus metabolitos hacia la circulación sanguínea con posterior efecto proinflamatorio en la piel, principalmente en enfermedades cutáneas con alteración de la barrera epitelial como en la dermatitis atópica. También se relacionan mediante la producción de neurotransmisores y el nervio vago dando lugar al eje intestino-piel-cerebro. Se ha visto que la función de la microbiota intestinal puede verse alterada por emociones produciendo inflamación local y sistémica. En situaciones de estrés se activa el sistema nervioso central y modifica la microbiota cutánea mediante neuroquímicos y liberando glucocorticoides disminuyendo la liberación de péptidos antimicrobianos que actúan como primera línea de defensa en la barrera epidérmica y favorece la infección e inflamación en brotes de dermatitis atópica. (Fig. 1)

La microbiota: una nueva diana terapéutica

La microbiota intestinal es un factor regulador en la patogenia de la dermatitis atópica, tanto como la microbiota intestinal y sus metabolitos han sido estudiadas como herramientas terapéuticas tanto en el desarrollo como prevención de esta enfermedad. Los distintos métodos terapéuticos que

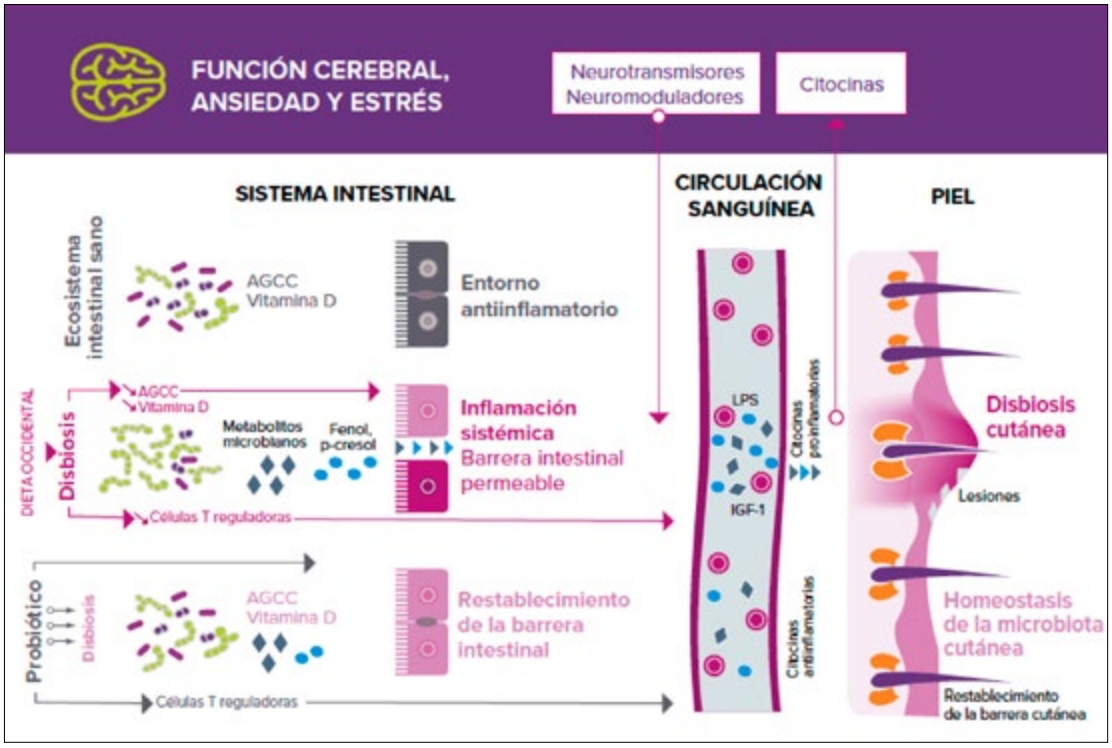


Figura 1 (TFM-11). Eje intestino-cerebro-piel en el desarrollo de la inflamación cutánea. *Fuente: Byrd A, et al. The human skin microbiome. Nat Rev Microbiol. 2018; 16(3): 143-55. https: //doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157*

se han estudiado y que tienen impacto en la modificación de la microbiota son: el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos y posbióticos así como el trasplante de microbiota fecal.

Por otro lado, la disbiosis que presenta la microbiota cutánea en la DA ha sido estudiada como una nueva diana terapéutica, mediante el uso de probióticos tópicos. En los últimos años ha cobrado interés los beneficios del agua termal que contiene probióticos tales como V*itreoscilla filiformis*, para restaurar la microbiota cutánea y poseer efectos antiinflamatorios.

Resultados

El uso de probióticos y prebióticos orales demostraron efectos beneficiosos tanto para la prevención primaria como el tratamiento de dermatitis atópica, produciendo un incremento de la diversidad bacteriana y reducción de patógenos como *S. aureus*. Pacientes con una microbiota intestinal alterada y un sistema inmunológico débil, presentan más riesgo de desarrollar dermatitis atópica y menor respuesta al tratamiento convencional.

Conclusiones

Debido a la estrecha relación del intestino y la piel, el estado de disbiosis en la microbiota intestinal o cutánea favorece el desarrollo de dermatitis atópica. La habilidad de modificar un órgano mediante la manipulación de otro aún se está investigando, al día de hoy existe una mejor comprensión de las vías a través de las cuales la piel y el intestino se comunican entre sí.

La manipulación de la microbiota intestinal y cutánea podría ser una estrategia para evitar el desarrollo de dermatitis atópica. Sin embargo, aún son necesarios más estudios que expliquen los mecanismos de acción de como modificaciones en la microbiota intestinal tiene repercusión en el desarrollo de enfermedades cutáneas inflamatorias.

Bibliografía

- David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic dermatitis: Pathophysiology. Adv Exp Med Biol. 2017; 1027: 21-37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. Nat Rev Microbiol. 2018; 16(3): 143-55. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
- Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee S et al. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. Gut Microbes. 2022; 14(1): 2096995. doi: 10.1080/19490976.2022.2096995.
- Sinha S, Lin G, Ferenczi K. The skin microbiome and the gut-skin axis. Clin Dermatol. 2021; 39(5): 829-39. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.08.021.
- Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021; 22(8): 4130. doi: 10.3390/ijms22084130.
- Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. Allergol Int. 2022; 71(1): 14-24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003.
- Li W, Yosipovitch G. The role of the microbiome and microbiome-derived metabolites in atopic dermatitis and non-histaminergic itch. Am J Clin Dermatol. 2020; 21(Suppl 1): 44-50. doi: 10.1007/s40257-020-00538-8.
- Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: Diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2020; 101(10): 590-8.
- D'Elios S, Trambusti I, Verduci E, Ferrante G, Rosati S, Marseglia GL, et al. Probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis. Pediatr

Allergy Immunol. 2020; 31 Suppl 26: 43-5. doi: 10.1111/pai.13364.
– Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. Eur J Dermatol. 2002; 12(4): 390-9.
– Lee HJ, Kim M. Skin barrier function and the microbiome. Int J Mol Sci. 2022; 23(21): 13071. doi: 10.3390/ijms232113071.
– Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin microbiome in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 2020; 100(12): adv00164. doi: 10.2340/00015555-3514.
– Nguyen AV, Soulika AM. The dynamics of the skin's immune system. Int J Mol Sci. 2019; 20(8): 1811. doi: 10.3390/ijms20081811.
– Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne. F1000Res. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1953. doi: 10.12688/f1000research.15659.1.
– Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. Cell Mol Life Sci. 2019; 76(3): 473-93. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4.

TFM-12. Síndromes posvirales, long COVID y microbiota

Autor: Albert Dorca Josa
Tutora: Natalia Gómez Torres

Resumen

Las alteraciones debidas al SARS-CoV-2 y las secuelas de la infección en forma de Long COVID han generado un problema de salud que perdura y que se prevé pueda afectar entre un 10% y un 20% de los que han padecido la COVID-19 (CDC - National Center for Health Statistics, 2022). Este escenario ha suscitado interés por parte de la comunidad científica, con estudios para determinar la fisiopatología que desencadena la sintomatología. La similitud y superposición de los síntomas y alteraciones entre Long COVID y la encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) sugieren procesos fisiopatológicos similares, tanto es así que algunos autores han propuesto la descripción conjunta de ambos como Post-Active Phase of Infection Syndromes (PAPIS) (Friedman *et al.*, 2021).

Komaroff y Lipkin (2023) comparan la evidencia disponible entre síntomas y alteraciones entre ambas entidades mediante biomarcadores y pruebas diagnósticas, notando una más que notable similitud entre ellas, con pequeñas diferencias, tales como: la anosmia/parosmia de los pacientes con Long COVID, raro en la EM/SFC, y la presentación con linfadenopatías dolorosas y sensibilidad química, de los pacientes con EM/SFC, poco habitual en los pacientes con Long COVID). (Tabla 1)

Dadas las escasas herramientas terapeuticas hasta la fecha (Bested y Marshall, 2015), el conocimiento creciente en el mundo de la microbiota representa un campo prometedor a la hora de explicar las alteraciones que predisponen/acompañan a la enfermedad y su modulación se postula como una de las dianas terapéuticas que puedan modificar el curso de la enfermedad.

Tabla 1 (TFM-12). Síntomas comunes entre EM/SFC y Long COVID.

Síntoma	EM/SFC	Long COVID
Fatiga	✓	✓
Malestar postesfuerzo	✓	✓
Cefalea	✓	✓
Alteración del sueño	✓	✓
Dificultad para razonar	✓	✓
Alteraciones de memoria	✓	✓
Déficit de atención	✓	✓
Depresión secundaria	✓	✓
Ansiedad secundaria	✓	✓
Actividad física reducida	✓	✓
Mialgias/Artralgias	✓	✓
Debilidad muscular	✓	✓
Sensación distérmica	✓	✓
Reducción de apetito	✓	✓
Intolerancia ortostática	✓	✓
Palpitaciones	✓	✓
Falta de aire	✓	✓
Náusea y/o diarrea	✓	✓
Escalofríos	✓	✓
Tos	✓	✓
Anosmia/Parosmia		✓
Reacciones cutáneas y alopecia		✓
Adenopatías dolorosas	✓	
Hipersensibilidad química	✓	
Tinnitus	✓	

Adaptadao de: Komaroff y Lipkin (2023).

La evidencia actual en estudios de intervención sobre microbiota en pacientes con Long COVID y EM/SFC todavía es escasa. A este nivel, cabe destacar la publicación de Rathi, Jadhav y Shah (2021) en un estudio de intervención en pacientes con fatiga relacionada con COVID-19 en la que se administró un suplemento de enzimas y complejo probiótico, ProbioSEB CSC3, junto con fructooligosacáridos. En este estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego sobre 200 pacientes, en la que se empleó una escala clínica de fatiga[1], se midió la respuesta en diversos puntos de la

[1] *Chalder Fatigue Scale (CFQ-11) (Butler et al., 1991)*

intervención, mostrando mayor resolución de la fatiga al final de la intervención (91% *vs*. 15%) en el grupo intervención, así como también mejoría de los síntomas cognitivos, como el *brainfog*. La intervención no se realizó en pacientes con criterios actuales de Long COVID, por lo que sería de gran interés revalorar la respuesta en estos pacientes, así como valorar si el preparado podría ayudar a prevenir el desarrollo del Long COVID.

En otro estudio, prospectivo, centrado en Long COVID, Heong *et al.* (2023) realizaron un diseño doble ciego, de intervención, con 70 participantes, en el que se administró un preparado multicepa OMNi-BiOTiC® STRESS Repair 9 *vs*. Placebo. El preparado multicepa consistía en una mezcla de vitaminas, oligosacáridos y nueve cepas probióticas. Los pacientes rellenaron autocuestionarios para determinar la severidad de la fatiga, estado de ánimo, y calidad de vida, al inicio y después de tres y seis meses de tratamiento. También midieron parámetros de laboratorio rutinarios. La intervención resultó efectiva para mejorar la fatiga, estado de ánimo y calidad de vida en ambos grupos, con mayores cambios en el grupo probiótico. Los cuestionarios FSS y BDI-II disminuyeron significativamente en ambos grupos, pero el descenso fue mayor y con más significancia en el grupo probióticos: FSS[2] (p<0, 001) y BDI-II[3] (p<0, 001) después de seis meses. La percepción de la calidad de vida de los pacientes reflejada en los cuestionarios mejoró en aquellos que recibieron probióticos (p<0,001). Estos resultados sugieren que los preparados con probióticos pueden ser una intervención efectiva para mejorar la calidad de vida y sintomatología de los pacientes con Long COVID.

En otro enfoque, Cheong *et al.* (2023) sugieren que una estrategia basada en la suplementación con oligosacáridos, solos o en combinación con probióticos, puede tener un papel en el mantenimiento o recuperación de la homeostasis intestinal, regulando el crecimiento de poblaciones beneficiosas, así como la regulación de potenciales dianas de adhesión del virus, receptor del enzima conversor de la angiotensina 2 (ECA-2), y la modulación de la microbiota.

Conclusiones

El estudio y comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen hasta culminar en lo que conocemos como LongCOVID guarda una similitud significativa con aquello conocido hasta el momento como EM/SFC, por lo que la asunción de ambas etiologías como una entidad única parece razonable.

El estudio de la infección por SARS-CoV-2 ha permitido generar avances en el conocimiento de la fisiopatología y las rutas que intervienen en el EM/SFC y los síndromes postvirales, así como postular dianas terapéuticas. Esto supone una mejoría en el planteamiento y el tratamiento de estas enfermedades. Hasta hace pocos años, y aún hoy, estas enfermedades han sufrido las consecuencias de padecer una serie de síntomas con escasa explicación. Con frecuencia, esto ha conllevado a que se haya puesto en duda la credibilidad de su sintomatología.

La alteración microbiana de la microbiota intestinal hacia desequilibrios proinflamatorios parece clara en estos cuadros clínicos (Giloteaux, Ludovic *et al.*, 2016; Liu, Qin, *et al.*, 2022; Nagy- Szakal, Dorottya *et al.*, 2017, Wang, Bin *et al.*, 2022, Guo, Cheng *et al.* 2023). Su modulación y corrección podrían tener un papel protagonista en pautas de tratamiento futuro.

Debido a las limitaciones y escasez, por el momento, de ensayos de intervención se considera que todavía no se pueden dar recomendaciones firmes de pautas de tratamiento concretas generalizadas. Son necesarios más estudios que, sobre todo, corroboren los resultados de otros trabajos previos y confirmen su reproducibilidad. En el futuro las intervenciones de este tipo podrían ser parte de un tratamiento combinado.

Existen proyectos y dianas terapéuticas prometedoras a medio plazo, con varios estudios en curso con metodología similar a las descritas, y la distribución y circulación del SARS-CoV-2 hace pensar que los investigadores seguirán teniendo recursos para seguir completando el rompecabezas que supone este cuadro clínico.

Bibliografía

1. Bested AC, Marshall LM. Review of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. Rev Environ Health. 2015; 30(4): 223-49. doi: 10.1515/reveh-2015-0026.
2. CDC - National Center for Health Statistics (2022). Encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica. Disponible en: https://www.cdc.gov/me-cfs/es/index.html [visitado 31-05-2023].
3. Cheong KL, Chen S, Teng B, Veeraperumal S, Zhong S, Tan K. Oligosaccharides as potential regulators of gut microbiota and intestinal health in post-COVID-19 management. Pharmaceuticals (Basel). 2023; 16(6): 860. doi: 10.3390/ph16060860.
4. Friedman KJ, Murovska M, Pheby DFH, Zalewski P. Our evolving understanding of ME/CFS. Medicina (Kaunas). 2021; 57(3): 200. doi: 10.3390/medicina57030200.
5. Giloteaux L, Goodrich JK, Walters WA, Levine SM, Ley RE, Hanson MR. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Microbiome. 2016; 4(1): 30. doi: 10.1186/s40168-016-0171-4.
6. Guo C, Che X, Briese T, Ranjan A, Allicock O, Yates RA Deficient butyrate-producing capacity in the gut microbiome is associated with bacterial network disturbances and fatigue symptoms in ME/CFS. Cell Host Microbe. 2023; 31(2): 288-304.e8. doi: 10.1016/j.chom.2023.01.004.7.
8. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Redefining an illness. Washington, DC: The National Academies Press; 2015. doi: 10.17226/19012.

[2]*Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp et al., 1989)*
[3]*Beck Depression Inventory II (BDI-II) (Beck et al., 1961)*

9. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. Trends Mol Med. 2021; 27(9): 895-906. doi: 10.1016/j.molmed.2021.06.002.
10. Komaroff AL, Lipkin WI. ME/CFS and LongCOVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature. Front Med (Lausanne). 2023; 10: 1187163. doi: 10.3389/fmed.2023.1187163.
11. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GC, Ng SSS et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. Gut. 2022; 71(3): 544-52. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
12. Nagy-Szakal D, Williams BL, Mishra N, Che X, Lee B, Bateman L et al. Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Microbiome. 2017; 5(1): 44. doi: 10.1186/s40168-017-0261-y.
13. Rathi A, Jadhav SB, Shah N. A randomized controlled trial of the efficacy of systemic enzymes and probiotics in the resolution of post COVID fatigue. Medicines (Basel). 2021; 8(9): 47. doi: 10.3390/medicines8090047.
14. Wang B, Zhang L, Wang Y, Dai T, Qin Z, Zhou F, et al. Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. Signal Transduct Target Ther. 2022; 7(1): 143. doi: 10.1038/s41392-022-00986-0.
15. World Health Organization. Post COVID-19 condition (Long COVID). WHO; 2022. Disponible en: url: https:// www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition [visitado 25-05-2023].

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Curso básico de microbiota y probióticos para dietistas-nutricionistas

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Dieta y microbioma intestinal

Francisco Guarner Aguilar

Centro Médico Teknon, Barcelona.

Correspondencia: fguarner@telefonica.net)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):35-39

Resumen

La dieta es fundamental para la relación mutualista entre microbioma y anfitrión. El anfitrión proporciona hábitat y alimentos, y el microbioma participa en la digestión y metabolismo de los alimentos, recuperando energía y nutrientes. Dieta y microbioma intestinal son los principales determinantes del metaboloma humano, de modo que los mismos alimentos pueden dar lugar a metabolitos circulantes distintos si el microbioma es distinto. La dieta influye en la composición y funciones del microbioma. Los alimentos de origen vegetal crudos o cocinados, pero poco procesados, mejoran la diversidad y calidad del microbioma. La tolerancia de alimentos vegetales depende de la capacidad del microbioma para procesarlos. Las dietas de exclusión de alimentos vegetales pueden empeorar la capacidad funcional del microbioma. Un alto consumo de frutas y verduras, frutos secos y productos integrales se asocia a microbiota intestinal robusta y estable.

Introducción

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 el ser humano, el estómago y el intestino delgado realizan la digestión y la absorción de azúcares, harinas, grasas y proteínas en solo 2-3 horas. La dotación enzimática del tracto digestivo superior (amilasas, tripsinas y lipasas pancreáticas, disacaridasas vellositarias, etc.) es capaz de digerir azúcares, harinas, grasas y proteínas. 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 días.

El tiempo medio de tránsito colónico es de 30 a 40 horas con un límite superior de normalidad de 70 horas. Los residuos están en el colon durante uno o dos días y no los expulsamos directamente. Controlar la evacuación sería cuestión de conveniencia, pero ¿es este el único motivo para la retención? ¿son realmente residuos sin interés nutritivo o biológico? 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, pero los conceptos no son necesariamente idénticos.

Simbiosis en el tracto gastrointestinal humano

La *microbiota* intestinal es la comunidad dinámica de bacterias, arqueas, hongos, protistas y virus que constituyen un ecosistema microbiano adaptado a vivir en el tracto digestivo, colonizando la luz y las mucosas. Su presencia es especialmente numerosa en el intestino grueso, dónde la motilidad, las condiciones ambientales (temperatura y atmósfera) y la disponibilidad de nutrientes son óptimas. El concepto de *microbioma* se refiere no solo a los miembros del ecosistema microbiano, sino que abarca también su capacidad funcional colectiva (metagenoma) y su actividad (metaboloma), incluyendo las interacciones dentro de la comunidad y con el hospedador.

Los seres humanos son colonizados por billones de microbios desde los primeros minutos de vida, y el tracto digestivo distal alberga la gran mayoría de los colonizadores. En el intestino humano el hospedador proporciona hábitat y nutrientes a los colonizadores, y las comunidades microbianas aportan recursos y funciones útiles para el hospedador. La diversidad de especies en el ecosistema incrementa sus recursos genéticos y facilita la supervivencia de todos. Miríadas de interacciones entre los miembros de la comunidad microbiana y el hospedador se adaptan a los cambios (variedad de alimentos, ayuno, fármacos, infecciones, etc.) y generan continuamente condiciones de vida sostenibles para todos.

La vida humana, tal como la conocemos, solo es posible y sostenible gracias a la simbiosis con las comunidades microbianas que son parte constitutiva y funcional del individuo humano. Nuestra vitalidad no depende solo de las células que contienen genes humanos, sino también del perfecto equilibrio con nuestro microbioma. El papel del microbioma humano en la salud y la enfermedad está en la vanguardia de la medicina del siglo XXI.

Funciones digestivas y metabólicas de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal procesa los alimentos vegetales no digeribles para suministrarnos energía y nutrientes. Se sabe que la celulosa, hemicelulosa, pectinas, ligninas y otros constituyentes de la pared celular en los vegetales son difícilmente digeribles por las secreciones pancreáticas, aun cuando los alimentos estén cocinados, y por tanto los nutrientes contenidos dentro de la célula eluden los procesos digestivos y de absorción en el intestino delgado. No tenemos recursos genéticos ni enzimáticos propios para la adecuada digestión de tomates, zanahorias, avellanas, nueces, olivas, soja, avena, etc. Para obtener los licopenos, carotenos, grasas insaturadas, proteínas, polifenoles antioxidantes, ácido fólico y otras vitaminas que contienen esos alimentos precisamos de los recursos que nos aporta la microbiota intestinal. En su conjunto, la microbiota del intestino grueso nos proporciona un promedio de 600 mil genes y 20 mil funciones metabólicas que son adicionales a los recursos constitutivos de nuestra especie. Baste un ejemplo, nuestros genes humanos codifican 97 glucosidasas, las enzimas que hidrolizan enlaces glucosídicos, y solamente 17 de ellas participan en la digestión de alimentos dentro del tubo digestivo. Las 80 restantes intervienen en el metabolismo interno de los glúcidos. En cambio, el microbioma de un individuo humano proporciona más de 9 mil glucosidasas y alrededor de 300 polisacaridasas dentro del tubo digestivo.

En base a datos experimentales obtenidos principalmente mediante estudios en animales con colonización intestinal controlada, sabemos que las funciones nutritivas de la microbiota intestinal no son solamente digestivas, sino también metabólicas, es decir, incluyen la transformación de productos en metabolitos con distinta funcionalidad biológica. La microbiota metaboliza sustratos exógenos (alimentos, medicamentos, xenobióticos), el moco endógeno y los detritus celulares. En su conjunto, la actividad metabólica en el interior del colon es la de un órgano metabólico similar al hígado, donde las enzimas microbianas operan sobre sustratos de la luz intestinal y generan una gran diversidad de productos.

Como resultado de la actividad bioquímica de la microbiota, el hospedador recupera energía en forma de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), y obtiene aminoácidos esenciales y vitaminas generadas localmente. La fermentación anaerobia de hidratos de carbono complejos tiene lugar fundamentalmente en ciego y colon derecho (Fig. 1). Los polisacáridos vegetales de estructura compleja constituyen una fuente de energía importante para la proliferación microbiana, y además su fermentación anaerobia produce AGCC que el anfitrión puede absorber. La producción de ácido butírico constituye la principal fuente de energía para el epitelio del colon, y tiene un impacto conocido sobre el sistema inmunitario de la mucosa. La producción de ácido acético y propiónico interviene en la regulación del metabolismo hepático de la glucosa; reduce la glucemia postprandial y la respuesta insulínica. Este mecanismo parece favorecer la sensibilidad celular a la insulina, y podría prevenir el desarrollo de insulino-resistencia y de diabetes no-insulino dependiente. La actividad sacarolítica de la microbiota (fermentación de hidratos de carbono) favorece la absorción de iones (Ca, Mg, Fe) en el ciego. Las funciones metabólicas también incluyen la producción de vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico) y la síntesis de aminoácidos esenciales y no esenciales. En los segmentos más distales de colon y en el recto predomina la fermentación anaerobia de proteínas, también llamada putrefacción. Los sustratos proteicos principales no proceden de la dieta sino de la descamación de células epiteliales del intestino y de las secreciones del tubo digestivo (Fig. 1).

La metabolómica, el conjunto de metabolitos en sangre y orina, cambia rápidamente con los cambios en la dieta, aun antes de que se perciban cambios en la composición de la microbiota intestinal. En el ser humano, dieta, fármacos y microbioma intestinal son los determinantes más importantes de los metabolitos que circulan por la sangre. Dieta, fármacos y microbioma explican el 70% de las variaciones del metaboloma. En estudios de seguimiento, dieta y microbioma son los principales determinantes. Estas observaciones son muy relevantes, en tanto que un mismo alimento puede dar lugar a metabolitos circulantes distintos si el microbioma es distinto.

Cómo influye la dieta en el microbioma

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

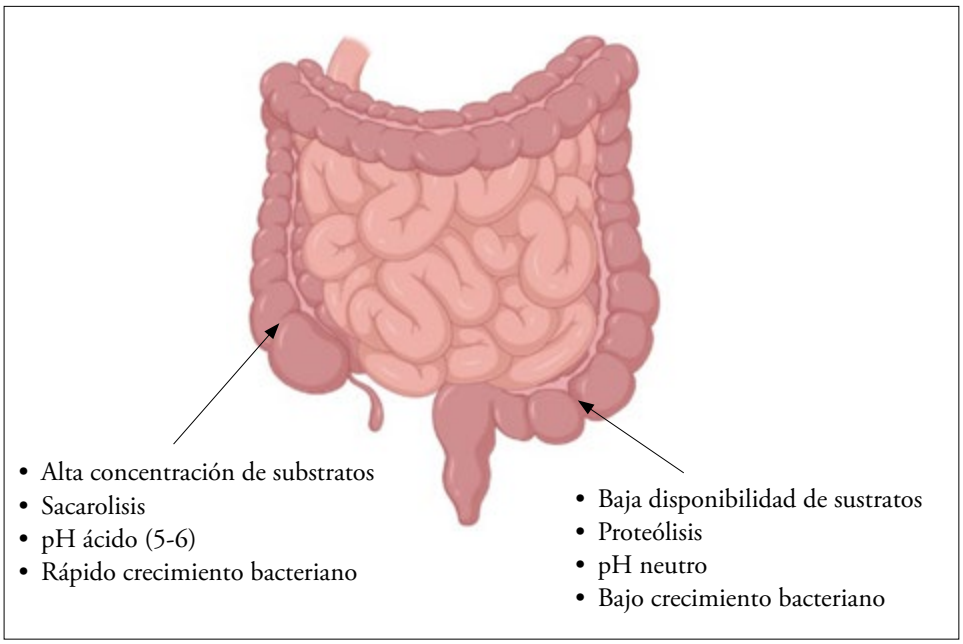


Figura 1. En el humano adulto, la luz del colon aloja una biomasa de unos 500 a 900 mililitros, según estimaciones por resonancia magnética. La biomasa contiene de 100 a 200 billones de micro-organismos (1 o 2 trillones en terminología anglosajona) integrados entre los residuos de los alimentos que no han sido digeridos por la acción pancreática. En su gran mayoría se trata de residuos de naturaleza vegetal. Estos sustratos permiten el crecimiento de comunidades microbianas en un ambiente anaerobio. La acción digestiva y metabólica de esas comunidades sobre los sustratos beneficia al individuo hospedador recuperando energía y nutrientes.

del Sur y África. 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 determina la estructura fundamental de la microbiota, es decir los géneros dominantes que conforman el enterotipo, y su mayor o menor capacidad para metabolizar hidratos de carbono complejos. El enterotipo *Prevotella* es más frecuente en poblaciones africanas y en individuos de países industrializados que siguen dietas con alta proporción de alimentos vegetales, mientras que el enterotipo *Bacteroides* es el más común en poblaciones de Europa y Norte América.

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, indicando que más allá de la fibra hay otros sustratos de origen vegetal que tienen un impacto en el microbioma. En cambio, los grandes consumidores de refrescos azucarados tienen menos diversidad de bacterias en el intestino. En general, el consumo de hidratos de carbono 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 que favorezcan la proliferación de fermentadores anaerobios.

En modelos experimentales, la dieta baja en ingredientes vegetales se asocia con un aumento de las especies tolerantes a oxígeno y una mayor susceptibilidad a la inflamación de la mucosa. Un estudio de intervención con voluntarios humanos demostró que la dieta basada exclusivamente en alimentos de origen animal, compuesta solo de carnes, huevos y quesos, produce cambios importantes en el microbioma en solo 10 días. Los cambios consistieron en mayor abundancia de microorganismos tolerantes de bilis (*Alistipes, Bilophila* y algunas especies de *Bacteroides*) y menor abundancia de fermentadores de polisacáridos (*Roseburia, Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*). Hubo correlaciones positivas entre los microbios putrefactivos (*Alistipes putredinis*) y los productos finales del metabolismo de los aminoácidos. Además, la dieta animal se asoció con una mayor expresión de genes microbianos para la degradación de hidrocarburos aromáticos policíclicos, que son compuestos cancerígenos, y una mayor expresión de betalactamasas (genes de resistencia a los antibióticos).

Los estudios observacionales correlacionan la abundancia de productores de butirato (*Roseburia, Faecalibacterium, Anaerostipes*) con la ingesta de frutos secos, frutas, verduras, legumbres y cereales integrales. 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 mil ciudadanos norteamericanos. La diversidad de bacterias intestinales y la abundancia de metabolitos beneficiosos 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 no tienen alta diversidad microbiana.

Se han estudiado cambios a corto plazo en la microbiota intestinal tras modificaciones de la dieta. Se observan variaciones de la composición del microbioma en un mismo sujeto a lo largo de los días. Hay cambios que se asocian a con

el tipo de alimento consumido en días previos, pero no con la proporción de macronutrientes convencionales, es decir, grasas, hidratos de carbono, azúcares, proteínas, etc. Los ingredientes no-convencionales presentes en los alimentos (polifenoles, hidratos de carbono no digeribles) tienen más impacto en el microbioma que las categorías convencionales de nutrientes. En individuos con mayor diversidad o riqueza microbiana hay menos oscilaciones en la composición asociadas a los cambios dietéticos.

Los mismos alimentos vegetales servidos crudos o cocinados tienen efectos distintos sobre el microbioma intestinal. Los cambios fueron más favorables tras la ingesta de los alimentos cocinados por la proliferación de especies fermentadoras y el aumento de la diversidad, de modo que los efectos serían atribuibles a mejor digestibilidad del almidón y otros compuestos en los vegetales cocinados. Pero no hubo diferencias entre alimentos de origen animal servidos crudos o cocinados. Por lo tanto, las interacciones que la dieta genera entre el microbioma y el hospedador dependen no solo de la naturaleza del alimento sino también de su preparación.

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 garantizar el control de la dieta. 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 mucosa 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, 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. 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 (Constructional 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.

La producción microbiana de AGCC es deficiente en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Un ensayo clínico aleatorizado investigó si una mezcla especifica de cereales integrales, prebióticos y hierbas medicinales (385 gramos/día) podría mejorar la homeostasis de la glucosa en pacientes diabéticos al promover el crecimiento de un grupo selecto de cepas microbianas productoras de AGCC. La intervención dietética demostró rápida mejoría clínica determinada por normalización de la hemoglobina glicosilada (HbA1C) y por incremento del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) en los pacientes que recibieron el suplemento en comparación con los controles. Se comprobó que un grupo de cepas productoras de AGCC, especialmente butirato, estaban presentes en mayor abundancia tras la intervención con el suplemento, y su abundancia se correlacionaba con diversos parámetros de respuesta clínica. La promoción de estas especies microbianas productoras de butirato ofrece un nuevo enfoque ecológico para el manejo de la diabetes tipo 2.

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 y flatulencia. Se ha detectado en pacientes, pero no en sujetos sanos, que los síntomas inducidos por alimentos fermentables, como hinchazón, distensión y dolor, están relacionados con inestabilidad en la composición de la microbiota intestinal. La dieta rica en vegetales fermentables provoca síntomas abdominales a la vez que genera cambios muy notables en la composición de la microbiota, con grandes variaciones en la abundancia de las especies dominantes. En cambio, las personas con microbiota intestinal más estable experimentan síntomas menores o nulos tras la ingesta de vegetables fermentables.

En pacientes con exceso de ventosidades, el volumen de gas evacuado se correlaciona con abundancia de *Bilophila wadsworthia* en muestras fecales. Esta bacteria genera sulfuro de hidrógeno, que es un gas potencialmente irritante y podría inducir los síntomas. La estabilidad del ecosistema microbiano depende de sus atributos funcionales para adaptarse a los cambios. Las respuestas sintomáticas y el exceso de gas podrían deberse a adaptación insuficiente de la microbiota para procesar los sustratos no digeribles de los alimentos.

Un enfoque terapéutico frecuente para combatir estos síntomas es evitar los alimentos que contienen oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles, estrategia conocida como dieta baja en FODMAPs. Esta dieta es eficaz para reducir los síntomas, pero no proporciona un alivio permanente, ya que los síntomas suelen ser recurrentes.

Además, la dieta baja en FODMAPs priva a las bacterias beneficiosas, como *Faecalibacterium, Roseburia, Bifidobacterium, Akkermansia, Lactobacillus* y otras, de los sustratos que consumen y por tanto, su abundancia tiende a declinar.

En un ensayo aleatorizado, paralelo, a doble ciego, se compararon los efectos de un suplemento prebiótico más una dieta placebo (dieta de tipo mediterráneo) con un suplemento placebo más una dieta baja en FODMAPs. Durante la intervención de cuatro semanas, ambos grupos de pacientes tuvieron mejoría significativa en sus síntomas. Dos semanas después de la intervención, los pacientes del grupo que había tomado el prebiótico todavía estaban libres de síntomas. Sin embargo, en el grupo de pacientes de dieta baja en FODMAPs los síntomas reaparecieron. La intervención tuvo efectos opuestos sobre la composición de la microbiota intestinal en los dos grupos. La abundancia de bifidobacterias aumentó en el grupo prebiótico y disminuyó en el grupo bajo en FODMAPs, mientras que *B. wadsworthia* disminuyó en el grupo prebiótico y aumentó en el grupo bajo en FODMAPs. Dado que la dieta baja en FODMAPs contiene pocos ingredientes fermentables accesibles a los microbios intestinales, la opción prebiótica proporciona mejores oportunidades para la adaptación del microbioma a los sustratos alimentarios.

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. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Microbiome. 2020; 8: 103. *Los términos microbiota y microbioma se utilizan indistintamente pero no son sinónimos.*
2. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010; 464: 59-65. *Primer catálogo de genes microbianos en el intestino distal humano.*
3. 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: 135-40. *La dieta y el microbioma intestinal son los principales determinantes de los metabolitos que se detectan en el torrente circulatorio del ser humano.*
4. Yatsunenko 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: 222-7. *La microbiota intestinal es distinta en las regiones industrializadas y las no-industrializadas del globo.*
5. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science. 2011; 334: 105-8. *Los enterotipos parecen estar determinados por la dieta habitual.*
6. 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: 565-9. *Cohorte holandesa Life-lines que investiga relaciones entre estilo de vida y la composición de la microbiota intestinal*
7. 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: 321-32. *Asociaciones entre los alimentos de consumo habitual y la composicion de la microbiota intestinal.*
8. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014; 505: 559-63. *Impacto de los cambios radicales de la dieta en la composición de la microbiota intestinal.*
9. 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: 1-28. *El American Gut Project investiga asociaciones entre microbiota intestinal y estilo de vida.*
10. Carmody RN, Bisanz JE, Bowen BP, Maurice CF, Lyalina S, Louie KB, et al. Cooking shapes the structure and function of the gut microbiome. Nat Microbiol. 2019; 4: 2052-63. *Los vegetales cocinados tienen mayor impacto en la composición de la microbiota que los no cocinados.*
11. O'Keefe SJD, Li J V., 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. *Ensayo de intervención nutricional para investigar cambios en la mucosa intestinal en paralelo a la composición de la microbiota.*
12. 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: 1218-28. *Estudio de intervención en personas mayores que demuestra que la dieta mediterránea induce cambios en la microbiota que se correlacionan con mejoría en diversos parametros cognitivos y de dependencia propios del envejecimiento.*
13. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. Science. 2018; 359: 1151-6. *Estudio de intervención nutricional para mejorar la homeostasis de la glucosa a través de cambios en la microbiota intestinal.*
14. 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: 401-8. *Los síntomas de intolerancia de alimentos vegetales se asocián a inestabilidad de la microbiota intestinal.*
15. Huaman JW, Mego M, Manichanh C, Cañellas N, Cañueto D, Segurola H, et al. Effects of prebiotics vs a diet low in FODMAPs in patients with functional gut disorders. Gastroenterology. 2018; 155: 1004-7. *Estudio de intervención que demuestra que un prebiótico es más efectivo a largo plazo para mejorar sintomas abdominals en pacientes con syndrome de intestine irritable.*
16. Thursby E, Juge, N. Introduction to the human gut microbiota. Biochem. J. 2017; 474, 1823-36. *Excelente revisión del tema microbiota y sus funciones, además de introducir temas importantes como la relación de la dieta y cambios en la composición de la microbiota intestinal.*
17. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. BMJ. 2018; 361: k2179. *Excelente revisión que señala aspectos importantes de la microbiota y su impacto sobre la salud.*

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Curso básico de microbiota y probióticos para dietistas-nutricionistas

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Probióticos. Papel que juegan en la obesidad y malnutrición

Anabel Romero-Agrelo[1,2], Isabel Izquierdo-López[1,2], Lucía Rivas-Rodríguez[1,2], Rosaura Picáns-Leis[3], Rocío Vázquez-Cobela[1,2,4], Rosaura Leis[1,2,4]

[1]Grupo de Investigación en Nutrición Pediátrica, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia, Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. [2]Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. [3]Servicio de Neonatología. Hospital Clínico Universitario de Santiago-Universidad de Santiago de Compostela. IDIS. Santiago de Compostela. [4]Consorcio CIBER, M.P. CIBEROBN (Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid.

Correspondencia: R. Leis (mariarosaura.leis@usc.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):40-44

Probióticos

La creciente presencia de los probióticos en medios de comunicación ha llevado a estos microorganismos vivos al centro del escenario de la salud. Su capacidad para conferir beneficios significativos cuando se administran en cantidades adecuadas ha capturado la atención de consumidores, investigadores y profesionales de la salud. Al explorar el impacto de los probióticos, nos sumergimos en un mundo donde la salud se construye a nivel microscópico y se extiende hacia una esfera global[(1)].

De acuerdo a la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) los probióticos se definen como "*Microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas confieren beneficios sobre la salud del huésped*"[(2)]. Así mismo, el término prebiótico se refiere a los "*ingredientes que resisten la acidez gástrica, la hidrólisis enzimática y la absorción gastrointestinal, llegando al intestino grueso donde son fermentados selectivamente por la microbiota intestinal, de modo que estimulan el crecimiento y/o actividad de aquellas bacterias intestinales que contribuyen a la salud y el bienestar*"[(3)].

Tanto los prebióticos como los probióticos alteran la composición de la comunidad bacteriana intestinal, afectando a la función metabólica y por tanto jugando un papel importante en el peso corporal, infecciones, desórdenes del sistema digestivo, control de la alergia y el asma, e incluso en la prevención de varios cánceres[(4,5)].

De forma cotidiana en nuestra cesta de la compra, nos encontramos con dos categorías principales de probióticos: las bifidobacterias y los lactobacilos. Estos microorganismos, al generar ácido láctico a partir de la glucosa, se ganan la distinción de bacterias lácticas. La seguridad de ciertas cepas para el consumo humano y animal ha llevado a la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) a elaborar la lista Qualified Presumption os Safety (QPS), detallando las especies aptas para la producción de alimentos y piensos.

Para que estos microorganismos sean buenos candidatos deben cumplir una serie de requisitos, ya que es necesario que se mantengan vivos a lo largo de todo el tracto digestivo[(6)]:

1. Tolerar el bajo pH gástrico
2. Presentar resistencia a las sales biliares
3. Adherirse al epitelio del hospedador.

Clasificación

Los microorganismos que actualmente se utilizan como probióticos se clasifican en[(2)]:

- Bacterianos *vs* No bacterianos: la mayoría de los probióticos utilizados son especies bacterianas como *Bacillus, Bifidobacterium, Enterococcus* y *Lactobacillus*. En los no

bacterianos incluiríamos levaduras o fúngicos como *Saccharomyces bourlardii, Aspergillus oryzae, Saccharomyces cerevisia y Candida pintolopesii*.

- Formadores de esporas *vs* no formadores de esporas: aunque predominantemente se utilizaban cepas no formadoras de esporas, algunos utilizados actualmente son formadores, como *Bacillus subtilis* y *Bacillus amyloliquefaciens.*
- Cepa múltiple *vs* cepa simple: la composición microbiana de los probióticos puede ser de cepa simple como por ejemplo *Bro-bio-fair (Saccharomyces servisia)* y *Anta Pro EF (E. faecium)* o cepas múltipes, en las cuales cabe destacar, *PrimaLac (Lactobacillus spp., E. faecium* y *Bifidobacterium thermophilum), Microguard (*varias especies de *Lactobacillus, Bacillus, Streptococcus, Bifidobacterium* y *Saccharomyces) y PoultryStar ME (Enterococcus faecium, Lactobacillus reuteri, L. salivarius* y *Pediococcus acidilactici).*
- Alóctonos *vs* Autóctonos: los microorganismos usados como probióticos que normalmente no están presentes en el tracto gastrointestinal de animales son referidos como alóctonos mientras los que sí lo están se conocen como autóctonos.

Microbiota

Los seres humanos tienen una relación simbiótica con los microorganismos que viven en su organismo, en lugares como la piel, la cavidad oral y el intestino. Cada vez sabemos más sobre las comunidades de microorganismos (bacterias, hongos, protozoos y arqueas) que nos habitan, conocido como microbioma; y sus elementos asociados (virus, plásmidos y transposones)[7]. El filo bacteriano predominante en el cuerpo humano, Firmicutes, engloba las clases de Bacilli y Clostridia, incluyendo bacterias comensales y beneficiosas, tales como *Lactobacillus, Ruminococcus, Clostridium, Staphylococcus, Enterococcus,* y *Faecalibacterium*. Sin embargo, también se encuentra el filo Proteobacteria consistente en las clases Gammaproteobacteria y Betaproteobacteria, los cuales incluyen una amplia variedad de potenciales patógenos, entre los que encontraríamos *Escherichia* y *Pseudomonas*[8].

El tipo de parto y la lactancia materna suponen momentos clave en la estabilización de la microbiota, junto con la genética del individuo, modificándose con la edad, a través de los hábitos dietéticos y los factores ambientales, así como de la antibioticoterapia y otros fármacos[6]. Sobre los tres primeros años de vida, ocurren cambios en la microbiota intestinal, incrementándose la diversidad y estabilidad. La maduración de la microbiota humana consiste en que las comunidades sufren cambios consecutivos en la composición y función hasta que una comunidad relativamente estable queda establecida[9].

La conexión entre la alimentación y los probióticos se remonta al mismo momento de nuestro nacimiento. Las bifidobacterias, presentes en la leche materna, ofrecen un ejemplo sobresaliente de cómo la naturaleza ha diseñado la dieta inicial para nutrir no solo al recién nacido, sino también a su primitiva microbiota intestinal. Estos microorganismos no solo se encuentran en los alimentos, sino que también se hallan en diversas materias primas, ya sean de origen animal o vegetal, desempeñando un papel esencial en la fermentación láctica de varios productos alimenticios[1]. Este viaje a través de la historia de la alimentación revela que todas las civilizaciones han incorporado alimentos fermentados, una práctica que persiste en la actualidad. Este legado histórico se convierte en una rica fuente para explorar y aislar nuevas cepas de bacterias con potencial probiótico.

Publicaciones recientes[10,11] han destacado la importancia de la microbiota intestinal en la susceptibilidad a enfermedades. Condiciones como la obesidad, la desnutrición, la diabetes, el cáncer, el síndrome metabólico y el hígado graso no alcohólico (HGNA) están vinculadas a cambios en la composición de este ecosistema microbiano. La estabilidad y variabilidad de la microbiota son características fundamentales en individuos saludables; sin embargo, la disrupción de este equilibro está asociada a diversas patologías, lo que se conoce como "**disbiosis**". Este concepto tiene gran relevancia en la ventana crítica de desarrollo (infancia y adolescencia) donde la habilidad de la microbiota intestinal para recuperarse podría quedar dañada[7].

Prevalencia de la obesidad

A pesar de que los datos son escasos, UNICEF, OMS y el Banco Europeo estiman que en 2020 el sobrepeso y la obesidad afectó a 4,4 millones de niños por debajo de 5 años, a un 29,5% de 5 a 9 años y a un 24,9% de los 10 a 19 años, especialmente en varones, y en países del Mediterráneo. De modo que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en edades entre 5 y 19 años se incrementó tres veces entre 1975 y 2016 y más del doble en las niñas[12].

En cuanto a la situación en España, el estudio Pasos 2022, realizado en 2892 escolares de 8 a 16 años de las 17 comunidades desde 2022 a 2023, muestra una leve disminución de la prevalencia en comparación al año 2019, aunque siguen siendo unos datos alarmantes, entorno a un 33,4%, (21,6% de sobrepeso y un 11,8% de obesidad), de nuevo, mayores en niños[13].

Una de las mayores consecuencias de esta patología en la infancia, además de comorbilidades asociadas ya a esta edad, es que estos niños tienden a convertirse en adultos con la misma condición y por tanto, a desarrollar comorbilidades severas tales como el síndrome metabólico, diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular. La obesidad es el resultado de la interacción entre genes y ambiente y es multifactorial[4].

Papel de los probióticos en la obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por una disbiosis severa de la microbiota intestinal[14]. Distintos estudios en animales y humanos han mostrado diferencias

en la composición de la microbiota y el metabolismo energético entre individuos con obesidad y con normopeso[4], además de en condiciones adversas como embarazos con parto pretérmino, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes. Así mismo, parece que dietas deficientes en biodiversidad microbiana como las ricas en azúcares, alto contenido en grasas y proteínas animales, se asocian a una mayor prevalencia de obesidad, enfermedad coronaria vascular y síndrome metabólico, donde se han observado incrementos en el ratio gram+ Firmicutes/gram– Bacteroidetes[8]. En relación con esto, se ha concluido que en modelos animales el aumento en la proporción de bacterias grampositivas (Firmicutes) a costa de las gramnegativas (Bacteroidetes, Actinobacterias y Proteobacterias) se relaciona con la presencia de obesidad. Sin embargo, en el caso de los humanos no está tan claro como en otros modelos animales[6].

Actualmente, se conocen dos posibles mecanismos principales por los que la microbiota se podría relacionar con la obesidad[6]:

1. Alteración de la homeostasis energética. El huésped aprovecharía mayor cantidad de calorías de los alimentos, desarrollando mayor adiposidad, lo que podría suceder mediante distintas vías:
   a) Mayor aprovechamiento de monosacáridos.
   b) Mayor producción de ácidos grasos de cadena corta, utilizados energéticamente por los colonocitos del colon.
   c) Promoviendo el depósito de triglicéridos en los adipocitos por la disminución de la expresión intestinal de la hormona *fasting-induced adipocyte factor* (FIAF) que inhibe la lipoproteína lipasa, encargada de la captación celular de ácidos grasos.
   d) Supresión de la liberación de la proteína kinasa *AMP-activada*. Esto supone una reducción de la oxidación de ácidos grasos mitocondriales, captación de glucosa, secreción de insulina y potenciación de la lipogénesis y síntesis de colesterol y triglicéridos[6].
2. Inflamación sistémica: Se produce hipertrofia e hiperplasia de adipocitos condicionando un aumento del tejido adiposo visceral, produciendo la secreción de quimiocinas y flujo incontrolado de ácidos grasos. Esto conlleva a la producción de proteína-1 que atrae a los monocitos, provocando la infiltración en el tejido adiposo. Su diferenciación a macrófagos que secretan citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF-α, e IL-1β, favorece la inflamación sistémica crónica y de bajo grado[15].

Mecanismos de acción

Los mecanismos de acción de los probióticos asociados al control de la obesidad parecen estar relacionados con los siguientes procesos[6]:

- Modulación de las funciones de la microbiota endógena que afecta a su interacción con el huésped.
- Exclusión competitiva de patógenos.
- Mejora de la función de la barrera epitelial y otras respuestas inmunes innatas.
- Modulación de la absorción y excreción de grasa.
- Reducción de la endotoxemia y la inflamación.
- Modulación de genes implicados en la lipogénesis hepática o en la lipólisis de tejido adiposo.

Sin embargo, tanto la composición microbiana como sus mecanismos de interacción con el huésped que afectan a la barrera intestinal, no han sido aclarados en la obesidad y en una de sus principales comorbilidades, la diabetes tipo 2[16].

Un trabajo llevado a cabo por Everard *et al.* en 2013[16] reveló que la abundancia de *Akkermansia muciniphila,* una bacteria que degrada la mucina, era relevantemente menor en ratones obesos deficientes de leptina y en ratones alimentados con alto contenido en grasa en comparación con los delgados. Cuando utilizan esta bacteria como tratamiento observan una reducción del peso y mejora de la composición corporal, sin cambios en la ingesta. Por otra parte, biomarcadores bioquímicos como la hiperglucemia también se ven disminuidos, mejorando la resistencia a la insulina, por reducción de gluconeogénesis. Además, se demuestra un incremento de los niveles de endocannabinoides en el intestino, que regulan la inflamación, la barrera intestinal y la secreción de péptidos intestinales. Por tanto, los autores sugieren que la *A. muciniphila* podría tener un papel en la función barrera del intestino, en la inflamación metabólica y en el almacenamiento de grasa[16].

En la revisión sistemática de Koutnikova *et al.* en 2019[14] se estudió el impacto de probióticos bacterianos en patologías metabólicas como la obesidad, la diabetes y el HGNA en tres tipos de pacientes distintos (con sobrepeso, con obesidad y con normopeso). Sus datos no fueron del todo concluyentes, aunque se observaron leves mejorías en algunos parámetros antropométricos y el índice de masa corporal (IMC), así como en la composición corporal y la distribución de grasa. También detectaron cambios positivos en la homeostasis de la glucosa, la inflamación sistémica, los triglicéridos y la función hepática. Sin embargo, en los sujetos con obesidad, estas mejorías no fueron significativas. De este modo, los autores sugieren que los probióticos podrían ser un complemento útil para utilizar conjuntamente con métodos de pérdida de peso tradicionales.

Otra revisión sistemática llevada a cabo en 2023 por Wu *et al.*[17], que incluye ensayos clínicos y preclínicos, estudió los efectos de la especie *Bacteroides* (BAC) en la obesidad e inflamación. Se observaron efectos positivos en todos los estudios preclínicos, y además, en el 70% de los estudios en humanos la pérdida de peso después del tratamiento iba seguida de un aumento de la riqueza de BAC. De acuerdo con estos resultados preclínicos, los autores concluyen que BAC previene la obesidad significativamente en el modelo animal, particularmente en ratones. Estos también descu-

brieron que BAC mejoraba la disfunción inmune, promovía el desarrollo de *Akkermansia* utilizando metabolitos de la degradación de mucina, incrementaba los niveles de insulina, y prevenía la obesidad, al promover el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada circulantes en el tejido adiposo pardo.

Papel de los probióticos en la malnutrición

La dieta emerge como un factor crucial en la modulación de la microbiota intestinal. Numerosos microorganismos presentes en los alimentos, entre ellos las bacterias ácido-lácticas, desempeñan un papel fundamental en este proceso. Al llegar a la mucosa intestinal, estos microorganismos no solo influyen en la composición de la microbiota, sino que también mejoran la respuesta inmune tanto a nivel local como sistémico. Este es el escenario donde los probióticos, aliados microbianos beneficiosos, entran en juego. La administración de probióticos puede considerarse como un complemento dietético beneficioso, especialmente en grupos afectados por la malnutrición, ya sea por desnutrición u obesidad[18].

Debemos tener presente que la malnutrición por defecto es un importante problema de salud pública. Alrededor de 180 millones de niños presentan insuficiencia alimentaria, y más de tres millones pierden la vida anualmente como resultado directo de esta condición. Más allá de las cifras de mortalidad, la malnutrición provoca retraso en el crecimiento, un trastorno que, en muchos casos, es irreversible y que impone barreras importantes al desarrollo físico y cognitivo de los niños afectados, e incrementando su vulnerabilidad a múltiples enfermedades[19]. Por ello, abordar la malnutrición infantil se convierte, por tanto, en una tarea crítica para mejorar la salud y el bienestar de las poblaciones vulnerables. Este desafío exige un enfoque integral que abarque desde la promoción de prácticas alimentarias saludables hasta intervenciones que utilicen el conocimiento acumulado a lo largo de la historia.

En este sentido, la modulación de la microbiota por los probióticos abren un mundo de posibilidades en la mejora de la salud, también ante el desafío global de la desnutrición infantil. En diversos países, la desnutrición, ya sea por deficiencia nutricional o por ingesta inadecuada, igual que la malnutrición por exceso, afecta desproporcionadamente a familias con recursos económicos limitados, creando un importante desafío en términos de salud pública.

Una revisión sistemática publicada en 2021 por Catania *et al.*[10], concluye que los probióticos podrían tener un efecto pequeño, pero heterogéneo sobre la antropometría de niños en países con recursos económicos limitados, pero no en niños pertenecientes a países de altos ingresos.

El autor Kambale *et al.* en 2023[11] demuestra en su ensayo clínico sobre el uso de probióticos, tales como *Lacticasehacillus ramnosus* GG y *Limosilactobacillus reuteri* DSM, para el tratamiento de niños con desnutrición aguda grave no complicada, que estos producen un efecto positivo sobre la diarrea, lo que podría ser utilizado en el diseño de programas nutricionales en países con recursos limitados.

Conclusiones

La obesidad supone una pandemia en nuestros días, y está asociada a numerosas comorbilidades metabólicas, y por ello es de vital importancia establecer estrategias de prevención a edades tempranas. Del mismo modo, la malnutrición afecta a millones de personas en el mundo, siendo la infancia un momento vital no solo para el desarrollo, sino para la salud del niño y en la vida adulta. En este sentido, la microbiota intestinal podría tener un papel clave, ya que parece que tiene relación con estos estados patológicos. De modo que, el uso de probióticos para modular su composición microbiológica podría tener efectos preventivos y terapéuticos sobre estas patologías y la salud metabólica.

Las investigaciones actuales sobre probióticos muestran resultados prometedores, aunque hay que destacar que todavía son muy escasos, especialmente en humanos. Por ello es necesario llevar a cabo más estudios longitudinales dirigidos a conocer cómo estos organismos pueden actuar sobre la microbiota para prevenir y tratar la patología.

Bibliografía

1. CSIC. Probióticos contra la desnutrición infantil [Internet]. 2018. [Consultado en enero de 2024]. Disponible en: https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/probioticos-contra-la-desnutricion-infantil.
2. FAO. Probiotics in animal nutrition – Production, impact and regulation. En: Bajagai YS, Klieve AV, Dart PJ, Bryden WL, editores. Makkar HPS, editor ejecutivo. FAO Animal Production and Health Paper No. 179. Roma: FAO; 2016.
3. Corzo N, Montilla A, Moreno F, Villamiel M, Olano A. Prebióticos: definición, obtención y estructura. Probióticos, prebióticos y salud. Evid científica. [Internet]. España 2016 [Consultado en enero de 2024] 2016; 99-106. Disponible en: https://digital.csic.es/handle/10261/174588.
4. Sanchez M, Panahi S, Tremblay A. Childhood obesity: A role for gut Microbiota? Int J Environ Res Public Health. 2014; 12(1): 162-75. http://dx.doi.org/10.3390/ijerph120100162.
5. Hoskinson C, Dai DLY, Del Bel KL, Becker AB, Moraes TJ, Mandhane PJ, et al. Delayed gut microbiota maturation in the first year of life is a hallmark of pediatric allergic disease. Nat Commun. 2023; 14(1): 1-14. https://www.nature.com/articles/s41467-023-40336-4.
6. Fontané L, Benaiges D, Goday A, Llauradó G, Pedro-Botet J. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. Clin Investig Arterioscler. 2018; 30(6): 271-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.004.
7. Carson MD, Westwater C, Novince CM. Adolescence and the microbiome. Am J Pathol. 2023; 193(12): 1900-9. https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(23)00307-3/fulltext.
8. Akagbosu CO, Nadler EP, Levy S, Hourigan SK. The role of the gut microbiome in pediatric obesity and bariatric surgery. Int J Mol Sci. 2022; 23(23): 15421. http://dx.doi.org/10.3390/ijms232315421.
9. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012; 489(7415): 220-30. http://dx.doi.org/10.1038/nature11550.
10. Catania J, Pandit NG, Ehrlich JM, Zaman M, Stone E, Franceschi C, et al. Probiotic supplementation for promotion of growth in children: A systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2021; 14(1): 83. http://dx.doi.org/10.3390/nu14010083.

11. Kambale RM, Ntagazibwa JN, Kasengi JB, Zigashane AB, Francisca IN, Mashukano BN, et al. Probiotics for children with uncomplicated severe acute malnutrition (PruSAM study): A randomized controlled trial in the Democratic Republic of Congo. Am J Clin Nutr. 2023; 117(5): 976-84. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.01.019
12. WHO European regional obesity report 2022 [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2022 [Citado en enero 2024]. Disponible en: https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738
13. Gasolfoundation.org. [Citado en enero 2024]. Disponible en: https://gasolfoundation.org/wp-content/uploads/2023/01/GF-PASOS-informe-2022-WEB.pdf.
14. Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, Faurie J-M, Rizkalla S, Schrezenmeir J, et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2019; 9(3): e017995. http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995.
15. DiMattia Z, Damani JJ, Van Syoc E, Rogers CJ. Effect of probiotic supplementation on intestinal permeability in overweight and obesity: A systematic review of randomized controlled trials and animal studies. Adv Nutr. 2024; 15(1): 100162. http://dx.doi.org/10.1016/j.advnut.2023.100162
16. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110(22): 9066-71. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1219451110.
17. Wu L, Park S-H, Kim H. Direct and indirect evidence of effects of Bacteroides spp. On obesity and inflammation. Int J Mol Sci. 2023; 25(1): 438. https://www.mdpi.com/1422-0067/25/1/438
18. Madiedo PR. Monodosis con probióticos para paliar la desnutrición infantil en poblaciones desfavorecidas. The Conversation [Internet]. 2021 Aug 10 [Citado en enero de 2024]; Disponible en: http://theconversation.com/monodosis-con-probioticos-para-paliar-la-desnutricion-infantil-en-poblaciones-desfavorecidas-162007 .
19. A falta de alimento, los probióticos podrían aliviar los daños de la malnutrición infantil [Internet]. MIT Technology Review. 2016 [Citado en enero de 2024]. Disponible en: https://www.technologyreview.es/s/5613/falta-de-alimento-los-probioticos-podrian-aliviar-los-danos-de-la-malnutricion-infantil.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Curso básico de microbiota y probióticos para dietistas-nutricionistas

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Prebióticos. Importancia de la fibra dietética

Alfonso Clemente

Estación Experimental del Zaidín (EEZ-CSIC), Granada.

Correspondencia: alfonso.clemente@eez.csic.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):45-46

Resumen

El genoma humano codifica un número muy reducido de enzimas con capacidad degradadora de carbohidratos. Los carbohidratos presentes en nuestra dieta tienen distinto origen y composición química, difiriendo en la longitud de la cadena, la composición de sus monosacáridos, el tipo de enlace químico y el grado de ramificación. Como consecuencia, la ingesta total de carbohidratos no digeribles en la dieta occidental es de 10-20 g/día en niños menores de 10 años y de 15-30 g/día en adolescentes y adultos. La fibra dietética es definida como el conjunto de carbohidratos no digeribles y lignina, siendo componente esencial de una dieta equilibrada, que aporta numerosos beneficios para la salud humana. Está constituida por una mezcla heterogénea de compuestos que incluye principalmente polisacáridos no amiláceos (celulosa, hemicelulosa, pectinas e hidrocoloides tales como gomas, mucílagos y β-glucanos), oligosacáridos resistentes al proceso digestivo tales como los fructooligosacáridos y galactooligosacáridos, almidón resistente y lignina. En España, las principales fuentes de fibra alimentaria son las legumbres, cereales integrales y derivados, frutos secos, verduras, frutas y hortalizas. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) considera adecuada una ingesta de fibra dietética de 25 g al día para una función intestinal normal en adultos. La evidencia científica indica que ingestas superiores a 25 g al día disminuye el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2, ayudando a mantener el peso corporal. En España, el consumo de fibra dietética es baja, especialmente en mujeres (18,9 g/día), siendo ligeramente superior en hombres (20,9 g/día); además, menos del 7% de la población española llega a cubrir los valores recomendados de ingesta de fibra dietética. Los distintos componentes de la fibra escapan del proceso digestivo y absorción intestinal, alcanzando el intestino grueso donde pueden ser degradados, al menos parcialmente, por la microbiota intestinal y también favorecer el tránsito intestinal, la frecuencia y consistencia de las deposiciones. Es importante recalcar que si bien las definiciones de prebióticos y fibra presentan similitudes, no todas las fibras pueden ser consideradas prebióticas. El tipo de fibra, la dosis, la viscosidad, la capacidad de atrapar agua y de ser fermentados son aspectos relevantes que determinan sus beneficios en la salud humana. El consumo adecuado de fibra retrasa el vaciado gástrico, disminuye los niveles de glucosa y colesterol en sangre, disminuye el tiempo de tránsito intestinal, ejerciendo un efecto modulador en la microbiota intestinal, e incrementándose su biodiversidad y capacidad de degradar carbohidratos complejos. La disponibilidad de nutrientes ejerce un papel regulador sobre la composición y metabolismo de la microbiota intestinal. La fibra soluble es total o parcialmente fermentada por la microbiota intestinal, dando lugar a ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acetato, propionato y butirato, que son utilizados por los enterocitos como fuente de energía y ejercen efectos locales y sistémicos beneficiosos para la salud humana. Como ejemplo, una ingesta diaria de 10 g de fibra genera 100 mmol de AGCC, siendo el ratio acetato/propionato/butirato típicamente 3/1/1. Los AGCC presentan actividad antimicrobiana, reducen el pH intestinal

y excluyen a bacterias potencialmente patógenas, ejerciendo un papel regulador en numerosas actividades metabólicas e inmunológicas del organismo. Estudios *in vitro* e *in vivo* han evaluado el papel que juegan los AGCC como reguladores de la motilidad intestinal.

La utilización de la fibra por parte de la microbiota intestinal es dependiente de su composición y actividad metabólica. Numerosos estudios indican que el consumo de fibra en población adulta sana incrementa los niveles de bifidobacterias y lactobacilos así como de bacterias productoras de butirato, tales como *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Eubacterium*. Varios estudios han mostrado de manera consistente que el consumo de al menos 12 g/día de inulina incrementa la frecuencia de las deposiciones en un rango normal. El metabolismo de la inulina favorece el crecimiento bacteriano a nivel colónico, aumentando la masa celular bacteriana y el volumen fecal. En un estudio comparativo se observó que la microbiota fecal de niños procedentes de zonas rurales de África, con una dieta rica en fibra, se caracterizaba por bajos niveles de Firmicutes y elevados niveles de Bacteroidetes, en particular de *Prevotella* con capacidad de fermentar celulosa y xilanos, en relación a una población de niños europeos donde *Prevotella* se encontraba ausente. Un consumo adecuado de fibra favorece la abundancia y diversidad de las especies degradadoras de carbohidratos complejos; por el contrario, bajos niveles de ingesta de fibra conducen a un descenso de biodiversidad bacteriana. Por tanto, modificaciones en la ingesta de fibra alimentaria puede causar cambios en la composición y diversidad de la microbiota intestinal.

Bibliografía

- Clemente A, Olias R. Beneficial effects of legumes in gut health. Curr Opin Food Sci. 2017; 14: 32-36.
- de Filipo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 14691-6.
- Dore J, Blottiere H. The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health. Curr Opin Biotechnol. 2015; 32: 195-9.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fibre. EFSA J. 2010; 8(3): 1462.
- EFSA Panel on Dietetics Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to "native chicory inulin" and maintenance of normal defecation by increasing stool frequency pursuant to Article 13.5 of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J. 2015; 13: 3951.
- El Kaoutari A, Armougom F, Gordon JI, Raoult D, Henrissat B. The abundance and variety or carbohydrate-active enzymes in the human microbiota. Nat Rev Microbiol. 2013; 11: 497-504.
- Fuller S, Beck E, Salman H, Tapsell L. New horizons for the study of dietary fiber and health: a review. Plant Foods Hum Nutr. 2016; 71: 1-2.
- Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) sobre objetivos y recomendaciones nutricionales y de actividad física frente a la obesidad en el marco de la Estrategia (2014). Referencia: AECOSAN-2014-003.
- O'Grady J, O´Connor EM, Shanahan F. Dietary fibre in the era of microbiome science. Alimen Pharm Ther. 2019; 49: 506-15.
- Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health implications of dietary fiber. J Acad Nutr Diet. 2015; 115: 1861-70.
- So D, Whelan K, Rossi M, Morrison M, Holtmann G, Kelly JT, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2018; 107: 965-83.
- Stephen AM, Champ, MJ, Cloran SJ, Fleith M, van Lieshout L, Mejborn H, Burley V. Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. Nutr Res Rev. 2017; 30: 149-90.
- Tandon D, Haque MM, Gote M, Jain M, Bhaduri A, Dubey AK, Mande SS. A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled, dose response relationship study to investigate efficacy of fructooligosaccharides (FOS) on human gut microflora. Sci Rep. 2019; 9: 5473.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Curso básico de microbiota y probióticos para dietistas-nutricionistas

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

El microbioma en las alergias e intolerancias alimentarias

Juan José Díaz Martín

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Correspondencia: juanjo.diazmartin@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):47-49

Introducción

En las últimas décadas se asiste a un crecimiento progresivo de enfermedades de tipo alérgico (asma, ezcema, rinitis) en los países del mundo desarrollado. De la misma manera, la alergia a alimentos también presenta un incremento importante no solo de su prevalencia[1], sino también de su severidad, con un aumento significativo del número de ingresos por anafilaxia secundaria a la ingesta de alimentos[2]. Este aumento de las enfermedades alérgicas se acompaña del aumento también de la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias. Por otro lado, y en espejo a dicha situación, ese aumento se acompaña de un descenso muy acusado de enfermedades infecciosas[3]. El sistema inmune se encuentra en la base de todos esos trastornos. Se postuló entonces la denominada "teoría de la higiene" que, simplificando mucho, nos indicaría que si el sistema inmune no se entrena adecuadamente mediante estímulos infecciosos en los primeros años de vida, desarrollará un tipo de funcionamiento que favorecerá el desarrollo de alergia y autoinmunidad.

El intestino es el principal órgano del sistema inmune. Contiene aproximadamente el 60% de las células productoras de Inmunoglobulinas, y contiene todos los elementos de los sistemas inmunes adaptativo e innato. Existen múltiples evidencias que demuestran que para que este sistema se desarrolle adecuadamente, es imprescindible que sus componentes celulares sean entrenados adecuadamente a través del estímulo del conjunto de microorganismos bacterianos, virales y fúngicos que en conjunto forman el microbioma intestinal.

A lo largo de los siguientes apartados revisaremos las evidencias que relacionan el microbioma con las alergias alimentarias.

Disbiosis y alergia alimentaria

Se denomina disbiosis a la composición desequilibrada de la microbiota. Dicho desequilibrio puede venir determinado por una proporción inadecuada en las comunidades presentes, por una diversidad inadecuada o por una maduración prematura[4].

Aunque existen datos que apuntan hacia la existencia de una microbiota "pionera" que pudiera estar presente en el feto intraútero, la microbiota intestinal se establece fundamentalmente a partir del momento del parto. Al nacer por vía vaginal, se produce una colonización inicial por enterobacterias, las cuales generan un ambiente anaerobio que favorece la colonización posterior por bifidobacterias y clostridium. En ese momento, la alimentación pasa a ser el determinante fundamental de la composición de la microbiota. La leche humana contiene por un lado su propia microbiota, que contribuye a la colonización de la microbiota del neonato y además proporciona oligosacáridos que favorecen el desarrollo de bifidobacterias. En estas fases iniciales, la microbiota del lactante es de muy baja diversidad y maduración[5]. La suspensión de la lactancia materna condiciona un rápido incremento en la complejidad de la microbiota. Finalmente la introducción de la alimentación complementaria termina de determinar la composición de la microbiota, que continua su desarrollo

hasta alcanzar a los 3 años de vida una composición similar a la del adulto.

En general podemos establecer que una microbiota saludable sería la que presenta un neonato nacido a término, por vía vaginal, que recibe alimentación con lactancia materna y que no recibe antibióticos en los primeros meses de vida. Esta microbiota se caracteriza en los primeros meses de vida por ser escasamente diversa y dominada por bifidobacterias, seguido por una diversificación lenta y por la emergencia de especies del género *Clostridium* alrededor de los 3-6 meses de vida[6].

Existen evidencias que demuestran que circunstancias que alteren dicho patrón se asocian a mayor riesgo de desarrollo de enfermedades de tipo alérgico y especialmente a alergias alimentarias. En un metaanálisis recientemente publicado[7] que incluyó 9 estudios con un total de 9.650 niños nacidos por cesárea y más de 20.000 niños nacidos por vía vaginal, se observó que la cesárea se asoció con un mayor riesgo de alergia alimentaria [odds ratio (OR): 1,45; Intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,03-2,05] y alergia a la leche de vaca (OR: 3,31; IC del 95%: 1,98-5,53).

En el mismo sentido, se ha observado que el uso de antibioterapia en los primeros meses de vida se asocia a un mayor riesgo de alergia alimentaria. Un metaanálisis que incluyó 3 estudios sobre el tema[8], demostró que aquellos lactantes que habían recibido antibiótcios presentaban un riesgo aumentado de alergia alimentaria (OR: 1,42; IC 95 %: 1,08-1,87).

Por el contrario, aunque se han demostrado los múltiples beneficios que la alimentación con leche humana tiene para el lactante, cuando se trata de analizar sus efectos sobre la prevención del desarrollo de alergias alimentarias, sus efectos no son concluyentes. Aunque existen estudios que demuestran un efecto beneficioso, otros demuestran efectos nulos e incluso efectos favorecedores del desarrollo de alergias[9]. Sin ir más lejos, en un documento reciente de prevención de alergia a alimentos de la EAACII[10], se concluye que no se puede establecer una recomendación a favor o en contra de la lactancia materna, aunque esta debe ser fomentada siempre, dados los beneficios que atesora.

Evidencias en la relación microbioma/alergia alimentaria

Las evidencias que indican una relación entre la alergia alimentaria y la composición de la microbiota se obtienen a partir de estudios en animales de experimentación, estudios observacionales en lactantes alérgicos y estudios de intervención con probióticos y simbióticos.

El estudio de ratones gnotobióticos, libres de gérmenes ("*germ free*"), proporciona datos de gran valor a la hora de demostrar la importancia de la microbiota en el desarrollo de alergias. Se ha observado que estos animales de experimentación presentan múltiples alteraciones en la composición y en la funcionalidad de sus sistema inmunitario que favorecen el desarrollo de enfermedades de tipo alérgico. Las principales alteraciones descritas en la literatura se detallan en la Tabla 1[6]. Es importante destacar que muchas de estas alteraciones son corregidas al menos parcialmente cuando estos roedores son colonizados por cepas bacterianas concretas. En un elegante estudio[11] se demostró que la hiperproducción de IgE por parte de ratones *germ free* era corregida si eran colonizados por una microbiota diversa dentro de las primeras cuatro semanas de vida, mientras que no se conseguía corregir esa alteración tanto si eran colonizados por una microbiota de baja diversidad dentro de esas primeras 4 semanas de vida, como si eran colonizados por la anteriormente mencionada microbiota diversa por encima de dicho límite de 4 semanas de vida. Esto pone de manifiesto la existencia de una ventana de oportunidad en la que las alteraciones en la microbiota pueden ser revertidas, siendo más difícil su corrección una vez superado dicho período de tiempo.

Tabla 1. Características del sistema inmunitario de los ratones "*germ free*".

- Desarrollo alterado GALT
- Afectación integridad de la barrera epitelial
- Capa mucosa escasa
- Respuestas Th2 exageradas
- Aumento IgE
- Aumento células iNKT
- Disminución IgA
- Disminución ILC3, Th17 y ROR γτ Tregs

GALT: Tejido inmune asociado a mucosa intestinal; iNKT: células T "Natural Killer" invariantes; ILC: células linfoides innatas; ROR: receptor huérfano relacionado con ácido retinoico; Tregs: linfocitos T reguladores.

Existen numerosos estudios observacionales que demuestran la existencia de una microbiota alterada en los lactantes con alergia alimentaria. La mayoría de estos estudios al haberse realizado en lactantes, se refieren a alergia a proteínas de leche de vaca, alimento principal responsable de alergia alimentaria en el primer año de vida.

En un estudio canadiense (CHILD: *Canadian Healthy Infant Longitudinal Development*), en el que se estudió la sensibilización a alimentos al año de vida en una cohorte de pacientes de la que se disponía de muestras de heces a los 3 y 12 meses de vida[12], se observó que en la microbiota del grupo de lactantes que tenían sensibilización a al menos un alimento, las Enterobacteriaceae estaban sobrerrepresentadas y las Bacteroidaceae estaban infrarrepresentadas a los 3 meses y al año. Asimismo, se observó una menor diversidad de microbiota solo a los 3 meses en el grupo sensibilizado.

En un estudio de nuestro grupo[13], se comparó la microbiota de lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) con la de controles sanos de la misma edad. Se

observó que los lactantes con APLV presentaban diferencias importantes en la microbiota a nivel de filo, familia y género con una menor presencia de Bacteroidetes, Bacteroidaceae y de Bacteroides respectivamente.

En el mismo sentido, se analizó la microbiota entre los 3 y meses de vida en lactantes con APLV y se comparó en función de que se hubiera producido o no un desarrollo de tolerancia a los 8 años de vida[14]. Aquellos niños que a los 8 años habían desarrollado tolerancia , presentaban una microbiota enriquecida en Clostridia y Firmicutes mientras que los taxones de Bacteroidetes estaban infrarrepresentados.

Finalmente, se han realizado estudios de intervención intentando modular la microbiota mediante tratamiento con diferentes bióticos. La suplementación de una fórmula extensamente hidrolizada de caseína con el probiótico *Lacticaseibacillus rhamnosus GG* (LGG) ha demostrado conseguir un desarrollo acelerado de tolerancia en lactantes con APLV tanto mediada como no mediada por IgE comparados con los alimentados con la misma fórmula no suplementada con el probiótico[15] y también comparados con otros tipos de fórmulas (arroz hidrolizado, soja y fórmulas elementales).

Se ha estudiado también el efecto de la suplementación de fórmulas elementales con un simbiótico compuesto por *Bifidobacterium breve* M16 V y una mezcla de fructooligosacáridos de cadena corta y larga en proporción 9:1 en lactantes con APLV no IgE mediada[16]. Tras 8 semanas de tratamiento, se consigue un aumento significativo en la proporción de bifidobacterias, similar a la presente en lactantes alimentados al pecho, que persiste incluso a las 24 semanas y una disminución de bacterias más propias de microbiotas prematuramente maduras (*Eubacterium rectale/Clostridium coccoides).*

Muchos de los efectos de los bióticos sobre el sistema inmune se producen a través de la fermentación de la fibra por la microbiota tratada. Uno de los productos capitales de dicha fermentación es el butirato, ácido graso de cadena corta, principal combustible del colonocito cuyos efectos sobre el sistema inmune se producen a través de mecanismos epigenéticos. Estudios experimentales suplementando con butirato a células mononucleares periféricas humanas (PBMCs), demuestran que se consigue un descenso de citokinas proalérgicas (IL 4, 5 y 13) y una aumento de citokinas tolerogénicas (IL 10, IFN gamma) y de linfocitos T reguladores[17].

El estudio de la relación entre la microbiota y el sistema inmune ha presentado un crecimiento muy notable en la última década, pero aun existen muchas zonas por esclarecer. El desarrollo de tecnologías multiómicas (transcriptoma, metaboloma, genoma y epigenoma) y su integración mediante estudios en red, permitirá un mejor conocimiento de esas zonas oscuras y encontrar en el futuro nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas para optimizar el manejo de estas enfermedades[18].

Bibliografía

1. Sindher SB, Long A, Chin AR, Hy A, Sampath V, Nadeau KC, Chinthrajah RS. Food allergy, mechanisms, diagnosis and treatment: Innovation through a multi-targeted approach. Allergy. 2022; 77(10): 2937-48.
2. Baseggio Conrado A, Ierodiakonou D, Gowland MH, Boyle RJ, Turner PJ. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data, 1998-2018. BMJ. 2021; 372: n251.
3. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med. 2002; 347(12): 911-20.
4. Hooks KB, O'Malley MA. Dysbiosis and its discontents. mBio. 2017; 8(5): e01492-17.
5. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. Front Immunol. 2014; 5: 427.
6. Donald K, Finlay BB. Early-life interactions between the microbiota and immune system: impact on immune system development and atopic disease. Nature reviews. Immunology. 2023; 23(11): 735-48.
7. Yang X, Zhou C, Guo C, et al. The prevalence of food allergy in cesarean-born children aged 0-3 years: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Front Pediatr. 2023; 10: 1044954.
8. Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, et al Early-life antibiotic exposure increases the risk of developing allergic symptoms later in life: A meta-analysis. Allergy. 2018; 73(5): 971-86.
9. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015; 104(467): 38-53.
10. EAACII.
11. 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.
12. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al; CHILD Study Investigators. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. Clin Exp Allergy. 2015; 45(3): 632-43.
13. Díaz M, Guadamuro L, Espinosa-Martos I, et al. Microbiota and derived parameters in fecal samples of infants with non-IgE cow's milk protein allergy under a restricted diet. Nutrients. 2018; 10(10): 1481.
14. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(4): 1122-30.
15. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. J Pediatr. 2013; 163(3): 771-7.e1.
16. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. Pediatr Res. 2018; 83(3): 677-86.
17. Paparo L, Nocerino R, Ciaglia E, et al. Butyrate as a bioactive human milk protective component against food allergy. Allergy. 2021; 76(5): 1398-415.
18. Irizar H, Kanchan K, Mathias RA, Bunyavanich S. Advancing food allergy through omics sciences. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(1): 119-29.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Curso básico de microbiota y probióticos para odontólogos

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Los efectos de la microbiota oral en la salud bucodental y sistémica

Bob T. Rosier

Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Fisabio).

Correspondencia: bob.rosier@fisabio.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):50-52

Resumen

La microbiota oral es una comunidad microbiana estable del cuerpo humano, formada por 100-200+ especies bacterianas por persona, de las 700+ especies orales identificadas [1]. Estas bacterias forman biofilms en todas las superficies de la boca, siendo el más conocido el biofilm en los dientes, conocido como la placa dental. Parte de la estabilidad de la microbiota oral se debe a que las perturbaciones por la comida y la higiene oral son relativamente cortas comparando con las horas de incubación en la saliva. La saliva tampona el pH y contiene componentes inmunitarios con actividad antimicrobiana, además de glicoproteínas complejas que sirven como nutrición para bacterias comensales. No obstante, diversos factores de estrés pueden resultar en el desarrollo de enfermedades orales, como la caries, las enfermedades periodontales, y la halitosis[2,3]. En estas condiciones se observa un aumento de especies y funciones bacterianas asociadas a enfermedad, llamado disbiosis.

En el caso de la caries, el consumo de azúcar resulta en la fermentación microbiana de azúcar, generando ácidos orgánicos que disminuyen el pH[1]. En este nuevo ambiente, las bacterias sacarolíticas y tolerantes al ácido tienen una ventaja selectiva y aumentan en número, generando un ciclo vicioso que puede seguir disminuyendo el pH a niveles críticos (alrededor de pH 5,5) en los que el esmalte se desmineraliza. Por otro lado, para las enfermedades periodontales, el factor de estrés principal es la falta de higiene oral, que resulta en la acumulación de placa dental que induce la inflamación gingival (la gingivitis). La gingivitis es reversible y suele desaparecer después de eliminar el biofilm, pero episodios largos y/o frecuentes de inflamación gingival pueden resultar en el desarrollo de la periodontitis, una inflamación crónica y destructiva en la que se pierde tejido humano. En la periodontitis, se observa un aumento de bacterias tolerantes a la inflamación que consumen las proteínas secretadas por el huésped y del tejido humano degradado, es decir, son proteolíticas. En el caso de la halitosis, generalmente, hay un aumento de bacterias proteolíticas y de la actividad sulforeductora en la lengua, que se puede deber a un aumento de las proteínas de la dieta (por ejemplo, el consumo de productos lácteos) o del cuerpo (por ejemplo, proteínas del flujo nasal que llega a la boca)[3,4]. Las bacterias en la lengua degradan las proteínas, generando un aumento de gases que percibimos como mal olor, incluyendo el sulfuro de hidrógeno.

El impacto de la microbiota oral no se limita a la cavidad oral, ya que esta forma parte del tracto digestivo y el respiratorio, además de estar conectada directamente al torrente sanguíneo por el tejido oral altamente vascularizado. En personas con periodontitis, tanto bacterias periopatógenas y sus productos, como citoquinas inflamatorias producidas por las encías, pueden entrar a la sangre y contribuir a un estado de inflamación sistémico[5]. De esta forma, la periodontitis puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares, la diabetes, las complicaciones del parto, el cáncer intestinal y el Alzheimer, entre otros[6]. En cambio, algunas bacterias asociadas a salud oral pueden reducir el nitrato de verduras a nitrito y óxido nítrico, formando parte de la vía del nitrato-nitrito-óxido nítrico, que tiene efectos beneficiosos[7]. Esta vía se estimula cuando consumimos verduras ricas en nitrato

y, como otros nutrientes, el nitrato se absorbe por el intestino, aumentando su concentración en la sangre. Cuando la sangre pasa por las glándulas salivales, estas sacan el nitrato de forma activa de la sangre para concentrarlo en la saliva, formando así un ciclo de reciclaje que mantiene el nitrato salival elevado durante más de 6 horas[8]. El cuerpo humano invierte energía en este proceso, porque las células humanas no pueden reducir el nitrato a nitrito de forma eficiente, pero algunas bacterias orales sí. El nitrito producido por la microbiota oral entra a la sangre, y el cuerpo humano facilita diferentes procesos enzimáticos (por ejemplo, la reacción de nitrito con hemina en la sangre) y no enzimáticos (por ejemplo, la descomposición del nitrito en el ácido del estómago) para reducir esta molécula a óxido nítrico, que tiene una amplia gama de funciones en el cuerpo humano[7]. Entre ellas, el óxido nítrico es una molécula antimicrobiana que protege el estómago, un vasodilatador importante y un regulador metabólico. Al esterilizar la boca con clorhexidina, hay un aumento directo de presión sanguínea por la pérdida de la vía del nitrato-nitrito-óxido nítrico[9] y existe evidencia de que el uso crónico de enjuagues bucales antibacterianos podría resultar en un riesgo elevado de desarrollar diabetes[10,11]. Esta es la primera evidencia clara de que la microbiota oral tiene un papel importante en la fisiología humana.

Curiosamente, bajo las mismas condiciones de altos factores de estrés, algunas personas desarrollan enfermedades orales y otras no [1]. Es decir, algunas personas tienen más resiliencia contra el desarrollo de enfermedades orales, y esto se puede deber a factores genéticos o diferencias en la microbiota, el ambiente y los hábitos. Por ejemplo, personas que producen más saliva o tienen más capacidad de tamponar el pH salival, pueden ser más resilientes contra el desarrollo de caries. Curiosamente, aunque las bacterias asociadas a caries y enfermedades periodontales son diferentes, estas enfermedades tienen algo en común: hay una disminución de *Rothia* y *Neisseria*, las bacterias nitratoreductoras principales de la boca[12]. Esta observación resultó en la idea de que el nitrato podría ser importante para la salud oral, aparte de los efectos sistémicos que están mejor estudiados. Nuestro grupo de investigación lleva 8 años investigando el efecto del nitrato en la salud oral, encontrando diferentes efectos que pueden aumentar la resiliencia contra la caries, las enfermedades periodontales y sus comorbilidades, y la halitosis.

Además de reducir el nitrato a nitrito, algunas bacterias orales tienen enzimas para reducir el nitrito a óxido nítrico[13]. Aparte de tener múltiples efectos sistémicos, el óxido nítrico es una molécula con actividad antimicrobiana y una señal para que algunas bacterias se dispersen de su biofilm. Esto podría explicar porque en la presencia del nitrato disminuyen bacterias anaeróbicas estrictas como *Porphyromonas*, *Fusobacterium* y *Prevotella*, asociadas a la periodontitis y a la halitosis, ya que algunas de estas bacterias son sensibles al estrés oxidativo generado por el óxido nítrico[12]. Por otro lado, durante todos los pasos de la desnitrificación del nitrato a nitrógeno y la reducción de nitrito a amonio, se usan protones, lo que resulta en un aumento del pH. Además, el ácido láctico asociado al desarrollo de caries se consume durante el metabolismo de nitrato como fuente de carbono y electrones. Esto podría explicar por qué géneros bacterianos con representantes cariogénicos, como *Stretococcus*, *Veillonella* y *Oribacterium*, disminuyen en la presencia del nitrato, ya que este aumenta el pH y previene el sobrecrecimiento de bacterias acidúricas.

Finalmente, la reducción de nitrato es energéticamente más eficiente que la reducción de sulfato, inhibiendo este proceso en presencia del nitrato[12]. La reducción de sulfato resulta en la liberación de sulfuro de hidrógeno, que es un gas que percibimos como mal olor en la halitosis. De esta forma, el nitrato también puede eliminar el mal aliento, convirtiéndose así en el primer prebiótico oral que puede reducir las tres condiciones orales principales: las enfermedades periodontales, la caries y la halitosis. Otro prebiótico común es la arginina, que las bacterias orales convierten a amoniaco, una base débil que aumenta el pH[14]. Está comprobado que este aminoácido prebiótico puede funcionar bien contra las caries, pero no se sabe qué efecto tiene en la periodontitis, ya que muchos periopatógenos son proteolíticos y alcalófilos[12]. De forma similar, se ha visto que algunos *Lactobacillus* pueden reducir la inflamación gingival[15]. Sin embargo, *Lactobacillus* es un género cariogénico con una alta capacidad de fermentar azucares, y podría disminuir el pH[2]. En este caso, se podría transformar una disbiosis asociada a periodontitis a una asociada a caries. Futuros estudios deben centrarse en el efecto de estos tratamientos a largo plazo en personas con diferentes condiciones orales, tomando en cuenta que hay personas más susceptibles a una enfermedad que a otra, pero también existen individuos que tienen tanto caries como periodontitis.

El efecto más claro del nitrato es el efecto anticaries, mientras que no habían estudios centrados en personas con periodontitis[12]. En un estudio *in vitro* reciente, añadimos nitrato a placa subgingival disbiótica obtenida de personas con periodontitis y comprobamos que había reducción de nitrato, resultando en una disminución de bacterias periopatógenas, un menor índice de disbiosis y un crecimiento reducido de biofilm[16]. Esta fue la primera evidencia de que el nitrato puede servir como tratamiento adyuvante de la periodontitis. Por otro lado, en otro estudio, observamos que la capacidad nitratoreductora es reducida en la periodontitis[17]. Este resultado está respaldado por la observación de que muchas de las bacterias que disminuyen en la periodontitis son bacterias nitratoreductoras y apoya la idea de aplicar probióticos nitratoreductores en personas con enfermedades periodontales[12]. En nuestro estudio, después de un tratamiento periodontal, que incluye una limpieza profunda de la boca que elimina temporalmente la inflamación, la

capacidad nitratoreductora fue recuperada a niveles sanos. Esto indica que personas con periodontitis podrían tener niveles más bajos de óxido nítrico en su cuerpo, lo cual podría tener consecuencias sistémicas. Cabe recalcar que las enfermedades sistémicas más asociadas a la periodontitis incluyen las cardiovasculares y la diabetes, ambas asociadas con un déficit de óxido nítrico[17]. Aparte de la inflamación sistémica causada por la periodontitis, esta enfermedad oral podría aumentar el riesgo de diferentes condiciones sistémicas debido a una disminución de bacterias nitratoreductoras. En la actualidad, estamos investigando esta posibilidad en diferentes estudios clínicos.

En conclusión, hay un evidente y creciente interés en el estudio de la microbiota por su efecto claro en la salud oral y sistémica. Las glándulas salivales invierten energía para concentrar el nitrato de la sangre en la saliva para que las bacterias orales puedan metabolizarlo, resultando en efectos beneficiosos para la salud humana. Futuros estudios deben determinar qué otras moléculas prebióticas o substratos bacterianos pueden aumentar funciones de la microbiota oral asociadas a salud. Tomando en cuenta las diferencias entre personas, en el futuro la odontología preventiva debe centrarse en kits diagnósticos para detectar el riesgo de desarrollar enfermedades orales y en tratamientos personales que aumenten la resiliencia contra dichas enfermedades.

Bibliografía

1. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: Mechanisms that prevent dysbiosis. J Dent Res. 2018; 97: 371-80.
2. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? Microbiology. 2003; 149, 279-294.
3. Seerangaiyan K, Jüch F, Winkel EG. Tongue coating: its characteristics and role in intra-oral halitosis and general health-a review. J Breath Res. 2018; 12: 034001.
4. Carda-Diéguez M, Rosier BT, Llena C, Mira A. The tongue biofilm metatranscriptome identifies metabolic pathways associated with halitosis and its prevention. medRxiv. 2021; 2021/266067.
5. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nat Rev Immunol. 2015; 15: 30-44.
6. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. Nat Rev Immunol. 2021; 21(7): 426-40.
7. Hezel MP, Weitzberg E. The oral microbiome and nitric oxide homoeostasis. Oral Dis. 2015; 21: 7-16.
8. Subramanian D, Gupta S. Pharmacokinetic study of amaranth extract in healthy humans: A randomized trial. Nutrition. 2016; 32: 748-53.
9. Kapil V, Haydar SM, Pearl V, Lundberg JO, Weitzberg E, Ahluwalia A. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. Free Radic Biol Med. 2013; 55: 93-100.
10. Joshipura KJ, Muñoz-Torres FJ, Morou-Bermudez E, Patel RP. Over-the-counter mouthwash use and risk of pre-diabetes/diabetes. Nitric Oxide. 2017; 71: 14-20.
11. Lundberg JO, Carlström M, Weitzberg E. Metabolic effects of dietary nitrate in health and disease. Cell Metab. 2018; 28: 9-22.
12. Rosier BT, Takahashi N, Zaura E, Krom BP, Martínez-Espinosa RM, van Breda SGJ, et al. The importance of nitrate reduction for oral health. J Dent Res. 2022; 101: 887-97.
13. Rosier BT, Moya-Gonzalvez EM, Corell-Escuin P, Mira A. Isolation and characterization of nitrate-reducing bacteria as potential probiotics for oral and systemic health. Front Microbiol. 2020; 11: 555465.
14. Liu YL, Nascimento M, Burne R. Progress toward understanding the contribution of alkali generation in dental biofilms to inhibition of dental caries. Int J Oral Sci. 2012; 4(3): 13540.
15. Gruner D, Paris S, Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis. J Dent. 2016; 48: 16-25.
16. Mazurel D, Carda-Diéguez M, Langenburg,T, Žiemytė M, Johnston W, Martínez CP, et al. Nitrate and a nitrate-reducing Rothia aeria strain as potential prebiotic or synbiotic treatments for periodontitis. NPJ Biofilms Microbiomes. 2023; 9: 40.
17. Rosier BT, Johnston W, Carda-Diéguez M, Simpson A, Cabello-Yeves E, Piela K, Reilly R, et al. Nitrate reduction capacity of the oral microbiota is impaired in periodontitis: potential implications for systemic nitric oxide availability. Int J Oral Sci. 2024; 16: 1.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Curso básico de microbiota y probióticos para odontólogos

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Oral probiotics and prebiotics

Natalia Molinero García

Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC, UAM).

Correspondence: natalia.molinero@csic.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):53-57

Oral microbiome contains the second most complex microbiome of the human body, whose imbalance has been related to different oral pathologies, mainly caries and periodontal disorders, as well as to several systemic diseases, revealing the essential role of the oral microbial communities in our health. Available treatments are normally focused on broad-spectrum antibiotherapies or mechanical techniques, being most of the time insufficient, contributing to worsen the state of dysbiosis or even could triggering the generation of bacterial resistance, causing progressive loss of their effectiveness. This shows the need for new therapies and/or complementary treatments capable of modulate the oral microbiome and restore and keep the balance between the oral microbial communities and host. In this context, the possibility of treatments with probiotics, prebiotics and synbiotics arises, as an alternative to traditional treatments, or as adjuncts to these therapies; a growing field of research in which there is increasing evidence of the safety and efficiency of the use of this type of products.

Probiotics as strategy to treat oral diseases. modulation of the oral microbiome

In the last decade, probiotics have been proposed as a powerful alternative to prevent oral diseases and in some cases, alone or combined with traditional treatments, to combat caries, halitosis and periodontitis[1]. Probiotics act maintaining balance in the oral microbiota through various local and systemic mechanisms of action that include adhesion, coaggregation, growth inhibition, bacteriocin production and immunomodulation[2]. These mechanisms affect the biofilm composition and activity, and the resulting reaction of the host through direct interactions within dental plaque and biofilm formation disruption, competition for binding sites on host tissues and with other bacteria, and competition for nutrients[3]. Probiotics can also produce different antimicrobial agents that inhibit the growth of other oral bacteria, including organic acids, hydrogen peroxide, peptides, bacteriocins and anti-adhesion molecules; or act indirectly by interacting with macrophages and T-cells leading to an alteration in the production of cytokines and subsequent effects on overall immunity[3]. The most common vehicles for oral probiotic delivering have been dairy foods, such as milk, ice cream or fermented milk products, however, tablets, lozenges, candies, gum, drinks or liquids, powders, straws, cereals or toothpastes containing probiotics were also used[2]. The problem is that to enhance the flavor, sugars are usually added during their production, bringing concerns about their possible cariogenic potential. As a possible solution, the use of bacteria derived polysaccharides for the delivery and controlled release of oral probiotics has been proposed.

In relation to caries, it has been described that regular consumption of probiotics can reduce the risk of tooth decay and prevent its development in children[2,3]. There is a large number of *in vitro* studies that show the ability of different probiotics to reduce the levels of *Strepcococcus mutans* and other oral pathogens in saliva, regardless of the probiotic strain used, dose and mode of application[2]. From a clinical perspective, different studies have analyzed the effect of probiotics on oral health and their efficacy. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB12® has been tested in different clinical trials showing its ability to perform a marked reduction in *S. mutans* levels in saliva[1,2]. Further, the combination of the strain BB12® and *Lactobacillus acidophilus* La-5® significantly reduced *S. mutans,* also increasing salivary pH,

result similar to that described with *L. acidophilus* ATCC 4356 and *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521[4]. Other commercial probiotics as Probiora3®, composed by different species of *Streptococcus*; or Pro-well®, composed by strains of *L. acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *B. bifidum* and *B. animalis* subsp. *lactis* have shown a short-term effect on reduction of *S. mutans* counts[5]. Yakult® intake has been related with the increase of pH and levels of health-related bacteria, and reducing *S. mutans*[4]. In the same line, the intake of Lactospore®, composed by *Bacillus coagulans*, reduced cariogenic bacteria levels[1] and *Lacticaseibacillus rhamnosus* SP1 and *Limosilactobacillus reuteri* have shown also good results reducing caries prevalence, although for this last probiotic, some studies described no significant changes after intervention[4]. These differences between trials could be due to the heterogeneity in age of study groups, probiotic strains used, daily doses, duration of intervention and end points, revealing the need to standardize protocols in order to obtain conclusive results on the efficacy of their use in managing caries. Moreover, we must consider that most of the available oral probiotic strains are gut or food origin, and have a low oral colonization capacity. For this reason, the use of probiotics directly isolated from the oral cavity has been proposed as a powerful strategy to enhance the beneficial effects of probiotics on oral health. In this sense, several *in vitro* studies have showed the antimicrobial activity of certain oral strains, as *Lacticaseibacillus paracasei* 28.4, *Levilactobacillus brevis* CD2 and BBE-Y52, and *Ligilactobacillus salivarius* ATCC11741 against the oral pathogens *S. mutans*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia*[2,4]. *Streptococcus salivarius* K12 has been reported as well for its antimicrobial activity against bacteria involved in halitosis[5], and *L. paracasei* SD1 has shown in different clinical trials its ability to reduce caries risk, reducing *S. mutans* counts and increasing IgA salivary levels[1,4]. More recently, the new bacterial species named *Streptococcus dentisani*, isolated from the dental plaque of healthy individuals without oral diseases, has shown *in vitro* a strong inhibitory and antiadhesive effect against several oral pathogens including *S. mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *P. intermedia*, and *Fusobacterium nucleatum*[6]. These effects together with promising oral beneficial effects observed in an intervention study, have led to propose the use of *S. dentisani* as a probiotic to prevent tooth decay.

Considering periodontal diseases, probiotics have shown inhibitory effects against periodontopathogens, are useful in reducing gingival inflammation and plaque accumulation, improving periodontal health and reducing proinflammatory cytokines in patients with gingivitis and periodontitis[3,7], and it has been proposed that its use in patients with periodontal disease together with traditional treatment can reduce the need for periodontal surgery. Furthermore, also some isolated probiotic components or metabolites, named postbiotics, have revealed antimicrobial activities, as lipoteicoic acid from *Lactiplantibacillus plantarum*, with the ability to inhibit biofilm formation of *Enterococcus faecalis* and multispecies bacteria in a dose-dependent manner. Reuterin-related compounds from *L. reuteri* have shown to inhibit CH3SH production, responsible of malodour[5], and both live *L. reuteri* and its supernatant have revealed antimicrobial activity against *P. gingivalis,* neutralizing LPS and thus, inflammation[1,7]. Besides, *S. dentisani* 7746 supernatants have shown strong inhibitory action against *F. nucleatum* and *P. gingivalis*, suggesting an effect related to the production of bacteriocins[6]. Clinical trials have also reported beneficial effects of probiotics in the management of periodontal disease, although in this case the results are not as clear and show some controversy in their effectiveness. Different gut origin probiotics have been tested in the treatment of periodontitis, as the case of *L. rhamnosus* GG, whose intake after scaling and root planing promoted greater reductions in probing depths, although the observed improvements were similar compared with treatment alone[8]. On the contrary, its combination with *B. animalis* subsp. *lactis* BB12® revealed a reduction in gingival index and periodontopathogen levels, as well as an immunomodulatory effect[7]. Breast milk origin probiotics such as *L. reuteri* ATCC 55730 have been also tested revealing promising results, as well as probiotics from fermented products or its metabolites, as heat-inactivated *L. plantarum* L-137[3], and *L. reuteri* UBLRu-87, whose treatment improved all oral clinical parameters in chronic periodontitis patients. Also different strains of *B. animalis* subsp. *lactis* have shown positive effects on plaque accumulation, gingival bleeding and on gingival inflammation after abstinence from oral hygiene practices[7]. From oral origin, *L. brevis* CD2 has shown an anti-inflammatory effect delaying the development of gingivitis and its mechanisms through host factor modulation, and the combination of two commercial strains of *L. salivarius* and *L. reuteri* have also showed beneficial effects on chronic periodontitis patients[1]. *L. brevis* CECT7480 and *L. plantarum* CECT7481 are able to colonize the oral cavity of healthy volunteers, however, the treatment in periodontitis patients showed no effects or even negative results on diseased sites[7]. More recently, the topic application of the new bacterial species *S. dentisani* has shown the ability to improve several clinical and microbiological parameters associated with oral health[9]. However, despite these promising results and evidence from studies in animal models, the results of available human studies are contradictory, with no effect observed after probiotic intervention in some of them or even a negative effect detected after probiotic intervention. Thus, considering the controversy on effectiveness and concerns on safety, more investigation is needed to support their role in periodontal therapy and care.

But, can oral probiotics modulate oral microbiome? During decades, the use of probiotics has been aimed at

inhibiting the growth of cariogenic and periodontal pathogens, and reduce proinflammatory state. However, current hypothesis describes that these conditions result from a broader imbalance and dysbiosis in the oral cavity, rather than specific changes in bacterial groups. Limited studies have explored the modulation of the oral microbiome in response to probiotic interventions, yielding contradictory results. For instance, despite some improvement in periodontal health, ingestion of *L. rhamnosus* GG and *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12® does not seem to have an effect on the oral microbiota[10]. Yakult® intervention did not affected overall microbiota structure[11], however, intake of a fermented milk enriched with specific strains increased microbial diversity in the salivary microbiome[12]. These conflicting findings underscore the lack of evidence regarding probiotics' overall impact on the oral microbiome, emphasizing the need for more clinical studies to determine if probiotics can genuinely modulate the oral microbiome and their effects on human health, not only locally but also systemically.

Prebiotics against oral diseases

Different studies have described a modulation of the oral microbiota after the intake of various prebiotic compounds, reducing the growth of the main oral pathogens and the formation of biofilms, and favoring the growth of microorganisms associated with an oral health status[2,13]. Traditionally prebiotics have been used mainly to favor the growth of commensal microorganisms related to a health oral status able to metabolite them and produce alkali, recovering the pH and inhibiting acidogenic and aciduric bacteria responsible of caries[2]. Urea and arginine are the two primary sources of ammonia production in oral cavity and have been used as oral prebiotics since decades added to mouthwashes and toothpastes. Urease activity can neutralize the acids in plaque and therefore decrease the risk of caries, however, there is not enough evidence that the supplementation of urea significantly contributes to caries inhibition[2]. On the other hand, treatment with arginine and fluoride-containing toothpaste have shown beneficial effects, modulating oral microbiota enhancing the growth of arginolytic bacteria, increasing salivary pH, and reducing biofilm formation, adherence and virulence of *S. mutans* and *P. gingivalis*[2]. Another prebiotic compounds normally used in chewing gums, pastilles and oral rinses are xylitol and erythritol, two sugar alcohols used as sweeteners suggested to reduce caries occurrence, plaque and *S. mutans* numbers, although different studies have reported no differences after their use.

Another prebiotic that has been suggested in the last years is nitrate, naturally present in vegetables and fruits and generally associated with different health benefits on metabolic and cardiovascular function, and lowering chronic inflammation in general[14]. Nitrate reducing ability of the oral microbiome has been proposed to be beneficial to prevent caries, since it has been detected higher levels of NO in saliva of children with healthy natural teeth compared to children with caries[14]. Besides, NO has shown an antimicrobial effect against cariogenic and periodontal pathogens, suggesting that could decrease the risk of develop caries and periodontal diseases. From a clinical perspective, inorganic nitrate and nitrate-rich lettuce juice intake improved gingival health status and reduced gingival inflammation, as well as the intake of high amounts of nitrate in the form of concentrated beetroot juice increased the number of *Rothia* and *Neisseria*, two well-known health-associated nitrate-reducing bacteria in saliva[14]. Considering the beneficial effects on human health of NO, these findings have allowed to propose nitrate and nitrate-containing vegetables as a useful prebiotic beneficial not only for oral health but also for the overall health.

In the last decades, other compounds known for their prebiotic potential in the gut microbiota have been proposed for use as oral prebiotics, such as polyphenols, although scarce evidence comes from in vitro studies, and, contrary to that observed for probiotics, only a few clinical studies have addressed this possibility. Despite known health benefits of polyphenols and phenolic compounds, knowledge about the role of oral microbiome in phenolic metabolism is limited, and more studies need to be carried out to deep into the molecular mechanisms involved[13]. Among these mechanisms, it has been described that dietary polyphenols have the ability to inhibit the growth of several oral pathogens such as *S. mutans* and *S. sobrinus* and interfere with formation and disruption of the cariogenic biofilm through their anti-adhesive properties, inhibition of enzymatic activities related to bacterial survival/pathogenicity (i.e. sucrose intake), and reduction of bacterial acid production[13]. This cariostatic effect has been reported for different extract of grapes; dealcoholized or not red wine; the green tea polyphenol epigallocatechin gallate; and ellagitannins, flavanols, among others[13,15]. Proanthocyanidins, the high-molecular weight phenolic fraction of red wine, exerted more powerful inhibition of adhesion and biofilm formation of *S. mutans* than the low-molecular weight phenolic fraction, suggesting different mechanisms of action against caries depending on the phenolic structures, and that these effects could be not caused by only one specific phenolic compound but by a synergy of phenolic compounds[13]. These compounds have been also tested against the most common periodontopathogens, mainly *P. gingivalis*, reporting different mechanisms of action and suggesting its use to prevent periodontal disorders. Resveratrol has also shown an anti-biofilm and anti-bacterial activity against *P. gingivalis*, reducing the expression of virulence factor genes such as fimbriae and proteases[13]. However, beyond their antimicrobial activity, the main benefits of polyphenols are their ability to avoid and regulate the exac-

erbated host inflammatory response triggered by periodontal pathogens. Resveratrol has shown potent anti-inflammatory properties *in vitro* and proanthocyanidins have shown an inhibitory effect on LPS expression of periodontopathogens, leading to an inhibition of the production of different proinflammatory cytokines[16]. Flavonoids, including flavonols, flavones, flavanols, and flavanones; luteolin, quercetin, among others have also an anti-inflammatory effect, being proposed as preventive or complementary treatment against periodontal diseases[13]. Finally, moderate and regular red wine consumption has been suggested to have a protective role[17]. Red wine is one of the richest sources of polyphenols in the diet, as caffeic and p-coumaric acids and resveratrol, compounds with potential antioxidant and anti-inflammatory properties, as well as antimicrobial and anti-adherence activity against periodontal pathogens, particularly *P. gingivalis*[13]. Besides, a growing body of evidence has demonstrated that the use of plant extracts offers these beneficial properties with no significant risk of increasing antibiotic resistances, one of the most important problems resulting from antibiotic abuse during endodontic treatments and one of our most serious global health threats. All this evidence suggest that the intake of red wine and the use of these natural extracts could be useful for oral health maintenance and for preventing oral diseases, however, until now, there is no evidence of its efficiency and safety.

Synbiotics, promising future approaches

In the last years, it has been suggested the use of synbiotics, a combination of prebiotics and probiotics with the aim to obtain a synergistic effect and improve probiotics survival and colonization. Following this approach, some studies have been performed, especially in relation to caries prevention and *S. mutans* inhibition, however, results are controversial and until moment, have not been able to demonstrate safety and efficacy in the use of these compounds. Some studies have proposed the combination of *L. acidophilus* probiotic strains with glucomannan hydrolysate as prebiotic, or with galacto-oligosaccharides (GOS) or fructo-oligosaccharides (FOS), although described contrary results about their effectiveness. Other studies have suggested the used of arabinose, xylose, and xylitol in combination with different strains of oral lactobacilli, or the combination of L-arginine and *L. rhamnosus* GG, showing good results[18]. In a promising *in vitro* study, it has been tested the effect of selected wine phenolic and two commercial red wine and grape seed extracts on *F. nucleatum*, *S. mutans*, and *P. gingivalis*, in combination with the new oral probiotic *S. dentisani,* revealing a synergic and cumulative effect[19]. Though, most of the few synbiotics tested are composed by gut prebiotics or gut-origin probiotics, with problems previously discussed. Therefore, current efforts are focused on design new synbiotics based on oral probiotics and prebiotics, as the use of an arginine-based synbiotic with *S. dentisani* and *Streptococcus* A12, for the prevention and management of oral diseases[20]. Despite these studies have proposed synbiotics for caries prevention, and periodontal and oral health, the lack of clinical studies and the contradictory results means that evidence for their potential preventive effect is weak. Although promising, the use of synbiotics for oral health is an early field of study, and future studies are needed to analyze the potential beneficial effects of synbiotics to manage oral health and prevent or treat oral diseases, as well as its safety and effectiveness.

References

1. Mishra S, Rath S, Mohanty N. Probiotics—A complete oral healthcare package. J Integr Med. 2020; 18(6): 462-9. doi: 10.1016/j.joim.2020.08.005.
2. Zaura E, Twetman S. Critical appraisal of oral pre- and probiotics for caries prevention and care. Caries Res. 2019; 53(5): 514-26. doi: 10.1159/000499037.
3. Allaker RP, Stephen AS. Use of probiotics and oral health. Curr Oral Heal Rep. 2017; 4(4): 309-18. doi: 10.1007/s40496-017-0159-6.
4. Homayouni Rad A, Pourjafar H, Mirzakhani E. A comprehensive review of the application of probiotics and postbiotics in oral health. Front Cell Infect Microbiol. 2023; 13: 1120995. doi: 10.3389/fcimb.2023.112099.
5. Bustamante M, Oomah BD, Mosi-Roa Y, Rubilar M, Burgos-Díaz C. Probiotics as an adjunct therapy for the treatment of halitosis, dental caries and periodontitis. Probiotics Antimicrob Proteins. 2020; 12(2): 325-34. doi: 10.1007/s12602-019-9521-4.
6. López-López A, Camelo-Castillo A, Ferrer MD, Simon-Soro Á, Mira A. Health-associated niche inhabitants as oral probiotics: The case of Streptococcus dentisani. Front Microbiol. 2017; 8: 379. doi: 10.3389/fmicb.2017.00379.
7. Zhang Y, Ding Y, Guo Q. Probiotic species in the management of periodontal diseases: An overview. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 806463. doi: 10.3389/fcimb.2022.806463.
8. Morales A, Contador R, Bravo J, Carvajal P, Silva N, Strauss FJ, et al. 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. doi: 10.1186/s12903-020-01276-3.
9. Ferrer MD, López-López A, Nicolescu T, Perez-Vilaplana S, Boix-Amorós A, Dzidic M, et al. Topic application of the probiotic Streptococcus dentisani improves clinical and microbiological parameters associated with oral health. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 465. doi: 10.3389/fcimb.2020.00465.
10. Keller MK, Brandsborg E, Holmstrøm K. Twetman S. Effect of tablets containing probiotic candidate strains on gingival inflammation and composition of the salivary microbiome: A randomised controlled trial. Benef Microbes. 2018; 9(3): 48-94. doi: 10.3920/BM2017.0104
11. Hu X, Huang Z, Zhang Y, Hong Y, Zheng Y. Effects of a probiotic drink containing Lactobacillus casei strain Shirota on dental plaque microbiota. J Int Med Res. 2019; 47(7): 3190-202. doi: 10.1177/0300060519853655.
12. Dassi E, Ferretti P, Covello G; HTM-CMB-2015; Bertorelli R, Denti MA, et al. The short-term impact of probiotic consumption on the oral cavity microbiome. Sci Rep. 2018; 8(1): 10476. doi: 10.1038/s41598-018-28491-x.
13. Esteban-Fernández A, Zorraquín-Peña I, González de Llano D, Bartolomé, B, Moreno-Arribas MV. The role of wine and food polyphenols in oral health. Trends Food Sci Technol. 2017; 69: 118-30. doi: 10.1016/j.tifs.2017.09.008
14. Rosier BT, Buetas E, Moya-Gonzalvez EM, Artacho A, Mira A. Nitrate as a potential prebiotic for the oral microbiome. Sci Rep. 2020; 10(1): 12895. doi: 10.1038/s41598-020-69931-x.

15. Flemming J, Meyer-Probst CT, Speer K, Kölling-Speer I, Hannig C, Hannig M. Preventive applications of polyphenols in dentistry—A review. Int J Mol Sci. 2021; 22(9): 4892. doi: 10.3390/ijms22094892.
16. Bunte K, Hensel A, Beikler T. Polyphenols in the prevention and treatment of periodontal disease: A systematic review of in vivo, ex vivo and in vitro studies. Fitoterapia. 2019; 132: 30-9. doi: 10.1016/j.fitote.2018.11.012.
17. Moreno-Arribas MV, Bartolomé B, Peñalvo JL, Pérez-Matute P, Motilva MJ. Relationship between wine consumption, diet and microbiome modulation in Alzheimer's disease. Nutrients. 2020; 12(10): 3082. doi: 10.3390/nu12103082.
18. Bijle MN, Neelakantan P, Ekambaram M, Lo ECM, Yiu CKY. Effect of a novel synbiotic on Streptococcus mutans. Sci Rep. 2020; 10(1): 7951. doi: 10.1038/s41598-020-64956-8.
19. Esteban-Fernández A, Zorraquín-Peña I, Ferrer MD, Mira A, Bartolome, B, González de Llano D, et al. Inhibition of oral pathogens adhesion to human gingival fibroblasts by wine polyphenols alone and in combination with an oral probiotic. J Agric Food Chem. 2018; 66(9): 2071-82. doi: 10.1021/acs.jafc.7b05466.
20. Bijle MN, Ekambaram M, Lo ECM, Yiu CKY. Synbiotics in caries prevention: A scoping review. Synbiotics in caries prevention: A scoping review. PLoS One. 2020; 15(8): e0237547. doi: 10.1371/journal.pone.0237547.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Curso básico de microbiota y probióticos para odontólogos

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Probióticos en la cavidad oral

Antonio J. Flichy

Medical and Dental School. University of Valencia, Spain.

Correspondencia: toniflichy@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):58-60

Resumen

Mecanismo de acción de probióticos en cavidad oral

Los probióticos pueden crear un biofilm y actuar como protector del tejido bucal frente a las patologías orales. Este biofilm mantiene a las bacterias patógenas fuera del tejido oral, ya que ocupan un espacio que sería ocupado por estos patógenos si el biofilm de probióticos no estuviera; compiten en el mismo nicho biológico con el crecimiento de bacterias cariogénicas o patógenos periodontales (Çaglar E *et al*., 2005).

Cepas de probióticos

No todas las cepas de probióticos tienen el mismo efecto. No es posible especificar qué especies son las más apropiadas para la salud periodontal o extrapolar los hallazgos de otros campos a la atención médica periodontal. Es necesario realizar más estudios sobre la composición de la biopelícula asociada a la salud bucal, y los organismos que se ha demostrado que están asociados con la salud y no con la enfermedad podrían analizarse por su valor potencial como probióticos (Tonetti MS *et al*., 2011).

El *Lactobacillus reuteri* formó biopelículas que retuvieron funciones potencialmente ventajosas para el huésped, incluida la modulación de la producción de citocinas y la producción del agente antimicrobiano, la reuterina. Las biopelículas de *L. reuteri* segregan factores que confieren beneficios específicos para la salud, como la inmunomodulación y la inhibición de patógenos (Jones SE *et al*., 2009).

La IgA salival juega un papel importante en la prevención de enfermedades en la cavidad oral. Los niveles detectables de *L. reuteri* en la saliva coincidieron con mayores concentraciones de IgA salival y % de IgA/proteína en la saliva entera estimulada después de la ingesta diaria de tres semanas de dos pastillas probióticas (Braathen G *et al*., 2017).

Probioticos y caries

Diversos trabajos publicados postulan que los probióticos pueden reducir el riesgo de niveles elevados de *Streptococcus mutans*. Nikawa *et al*. (Nikawa H *et al*., 2004) observaron que la leche bovina fermentada con *Lactobacillus reuteri* tenía efectos contra el *Streptococcus mutans*, reduciendo de esta manera el riesgo de padecer caries dental.

Stensson *et al*. (Stensson M *et al*., 2014) evaluaron en un estudio clínico controlado, el efecto en la salud oral de niños de 9 años, tras haber suministrado suplementos de probióticos de *Lactobacillus reuteri* a sus madres en el último mes de gestación y a estos mismos niños en el primer año de vida. Hubo una reducción estadísticamente significativa en el grupo test (probióticos) que presentó un 82% de ausencia total de caries y reducción de gingivitis, respecto al grupo control (placebo) que presentaba un 58% de niños libres de caries. No se hallaron diferencias en la frecuencia de cepillado, hábitos dietéticos o suplementos de flúor. Concluyeron que los suplementos diarios con *Lactobacillus reuteri* desde el nacimiento y durante el primer año de vida, puede asociarse con la reducción de la prevalencia de caries y gingivitis en la primera dentición hasta los 9 años de edad.

En el metanálisis realizado por Laleman *et al.* (Laleman I *et al.,* 2014), solo 19 estudios cumplieron los criterios de inclusión y se utilizaron para el análisis descriptivo. De ellos, solo 2 evaluaron la prevalencia de caries después de la terapia con probióticos, por ello se centraron en el recuento de *S.*

mutans y *Lactobacilli* antes y después del tratamiento con probióticos. Este metaanálisis muestra que al comparar el grupo test con el grupo control antes y después del tratamiento con probióticos, hay una disminución significativa en los recuentos de *S. mutans*, lo que no ocurre con el *Lactobacilli*. Después del tratamiento con probióticos, el grupo test mostró un mayor número de pacientes con niveles bajos de *S. mutans* ($<10^5$ UFC / ml) y menos pacientes con niveles altos ($> 10^6$ UFC / ml), cosa que no ocurre en el grupo control.

En diversos estudios concluyeron que el uso de probióticos puede reducir los recuentos de UFC de *S. mutans* durante el tiempo en que se usan, y esto podría tener un efecto preventivo en el desarrollo de caries dental; sin embargo, la falta de períodos de seguimiento a largo plazo hace que sea imposible sugerir que el efecto continúe después de suspender la terapia con probióticos, o su influencia en la prevalencia/ incidencia de caries dental. Además, debe determinarse cuál sería la cepa apropiada, el tiempo de tratamiento, la concentración y el vehículo ideal para ser utilizado.

Probióticos en embarazo y recién nacidos

En los estudios de Schlagenhauf *et al.* (Schlagenhauf U *et al.,* 2016) en embarazadas, observaron que tras tratar a las pacientes de la gingivitis propia del embarzo, mejoraba y reducía la patología tomando 2 tableta de *Lactobacillus reuteri* al día (una cada 12 horas). Por otro lado, se observó que suministrando 5 gotas de *Lactobacillus reuteri* a la madre embarazada durante 4 semanas antes del parto y posteriormente 5 gotas diarias al recién nacido durante el primer año de vida, mejoraba la salud oral de dichos niños y al compararlo con el grupo control a los 9 años de seguimiento, el grupo que recibió el probiótico, presentaba menos patología periodontal y cariogénica (Stensson M *et al.,* 2014).

Probióticos y enfermedad periodontal

Respecto a los efectos periodontales, diversos estudios observaron una mejora tras el suministro de probióticos en la gingivitis y diferentes grados de periodontitis, observando mayor normalización de la microflora respecto al grupo control; así como reducción de parámetros clínicos como placa bacteriana y sangrado.

Harini *et al.* (Harini PM *et al.*, 2010) evaluaron el efecto de colutorios de probiótico y la clorhexidina en la enfermedad periodontal. Observaron un descenso de la acumulación de placa bacteriana y del índice gingival en ambos grupos (mayor reducción en grupo de probiótico que en grupo clohexidina). Vicario *et al.* (Vicario M *et al.*, 2013) realizaron un estudio randomizado a doble ciego del efecto del *Lactobacillus reuteri* en pacientes sanos no fumadores con periodontitis incipiente y moderada, y observaron mejora en todos los parámetros clínicos estudiados (índice de placa, sangrado al sondaje y profundidad de sondaje) respecto al placebo, tras 30 días de tratamiento.

Algunos estudios combinan el raspado y alisado radicular con el tratamiento con probióticos, prescribiendo en pacientes con periodontitis crónica sana con 2 pastillas / día durante 3 semanas después del raspado y alisado radicular, observando mejora en los parámetros clínicos, reducción de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) y *Prevotella intermedia* (Pi), así como de marcadores asociados a la inflamación (Vivekananda MR *et al.*, 2010).

Otros estudios periodontales, aplicaron el probiótico en formato de 2 tabletas durante 12 semanas en pacientes con periodontitis crónica, después del raspado y alisado radicular observaron mejora de parámetros clínicos en grupo probióticos y la reducción de *Porphyromonas gingivalis* (Teughels W *et al.*, 2013)

Estos resultados difieren a otros hallados en la literatura, donde no se encontraron resultados con diferencias significativas tras tratamientos con probióticos que variaban entre las 8 y 12 semanas, concluyendo alguno de ellos que se obtiene el mismo resultado que haciendo tan solo el raspado y alisado de la raíz y sin relevancia clínica ni patógenos periodontales (Iniesta M *et al.*, 2012).

Probióticos y enfermedad periimplantaria

No existe mucha literatura publicada al respecto y son necesarios más estudios de investigación. El primer estudio publicado al respecto fue en 2015, Flichy-Fernández *et al.* (Flichy-Fernández AJ *et al.*, 2015) realizaron un estudio clínico, randomizado a doble ciego controlado por placebo, donde evaluaron el efecto de los probióticos en la salud periimplantaria, comparando el efecto del probiótico respecto al placebo, en pacientes con implantes sanos y pacientes con implantes con mucositis. Tras la administración del probiótico a los 34 pacientes (77 implantes evaluados) se observó tanto en el grupo de pacientes sanos como en el de mucositis, una reducción de parámetros clínicos (índice de placa modificado, índice gingival modificado, profundidad de sondaje), el volumen de fluido crevicular periimplantario así como los niveles de citoquinas (interleuquina 1B, Interleuquina 6 e interleuquina 8) respecto al placebo donde no se observaron diferencias significativas. Tada *et al.* (Tada H *et al.,* 2018) trataron pacientes con periimplantitis de leve a moderada. Realizaron un tratamiento con Azitromicina 3 días a los 2 grupos de estudio, posteriormente se les prescribió a un grupo probióticos y al otro placebo. Con el antibiótico redujeron de forma temporal la carga bacteriana. Después de 4, 12 y 24 semanas de tratamiento, todos los parámetros clínicos y carga bacteriana mejoraron en el grupo de probióticos. Galofré *et al.* (Galogré M *et al.,* 2018), estudiaron el efecto de probióticos en la enfermedad periimplantaria, en 22 pacientes con mucositis y 22 con periimplantitis. Tras el *L. reuteri* mejoraron los parámetros clínicos y se redujo la concentración de *P. gingivalis* en el grupo de probióticos.

Por otro lado, hay estudios que no encuentran diferencias significativas tras aplicar diversos tipos de probióticos para el tratamiento de la patología periimplantaria en parámetros clínicos, microbiota y citoquinas (Peña M *et al*., 2019).

Probióticos y halitosis

La administración regular de probióticos puede ayudar también a combatir la halitosis; diversos estudios observaron una disminución en los niveles de los componentes del sulfuro volátil producidos por *Fusobacterium nucleatum*, tras la aplicación de los probióticos como *Weissella cibaria* o *Streptococcus salivarius* (Kang MS *et al*., 2006).

Probióticos y Candida albicans

Una de las infecciones más frecuentes de la cavidad oral es por *Candida albicans*, más frecuente en pacientes mayores y con problemas inmunitarios; Hatakka *et al*. (Hatakka K *et al*., 2007) registraron una reducción en la prevalencia de *Candida albicans* tras el consumo de probióticos en queso que contenía *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Propionibacterium freudenreichii* ssp.

Probióticos y mucositis oral

Jiang *et al*. (Jiang C *et al*., 2019) realizaron un estudio en 99 pacientes tratados con quimioradioterapia por carcinoma nasofaríngeo localizado avanzado, con mucositis oral severa (grado 3 o superior) a quienes sometieron a tratamiento con probióticos, observando una mejora de la respuesta inmune de los pacientes, reduciendo la mucositis oral gracias a la modificación de la microbiota. Concluyeron que el uso de probióticos favorecía la evolución de la mucositis oral padecida por estos pacientes, recomendando su prescripción.

Probióticos y tratamiento de ortodoncia

Según los datos presentados en la revisión sistemática de Hadj-Hamou *et al*. (Hadj-Hamou R *et al*. 2020), existe un nivel moderado de evidencia del uso de probióticos en pacientes de ortodoncia referente a la inflamación a corto plazo, por otro lado, no observaron efectos adversos. Se observó en dicha revisión que en diversos parámetros microbiológicos los resultados eran contradictorios. En los diversos estudios incluidos en dicha revisión no se encontraron diferencias significativas posiblemente debido a al uso de cepas inapropiadas, concentraciones ineficaces o protocolos de administración no adecuados, o selección no idónea del probiótico.

Bibliografía

- Braathen G, Ingildsen V, Twetman S, Ericson D, Jørgensen MR. Presence of Lactobacillus reuteri in saliva coincide with higher salivary IgA in young adults after intake of probiotic lozenges. Benef Microbes. 2017; 8(1): 17-22.
- Çaglar E, Kargul B, Tanboga I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. Oral Diseases 2005; 11: 131-7.
- Flichy-Fernández AJ, Ata-Ali J, Alegre-Domingo T, Candel-Martí E, Ata-Ali F, Palacio JR, et al. The effect of orally administered probiotic Lactobacillus reuteri-containing tablets in peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial. J Periodontal Res. 2015; 50(6): 775-85.
- Hadj-Hamou R, Senok AC, Athanasiou AE, Kaklamanos EG. Do probiotics promote oral health during orthodontic treatment with fixed appliances? A systematic review. BMC Oral Health. 2020; 20(1): 126.
- Harini PM, Anegundi RT. Efficacy of a probiotic and chlorhexidine mouth rinses: a short-term clinical study. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2010; 28(3): 179-82.
- Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuuttila H, Richardson M, Poussa T, Meurman JH, et al. Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly--a randomized controlled trial. J Dent Res. 2007; 86: 125-30.
- Iniesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos AR, Marín MJ, et al. Probiotic effects of orally administered Lactobacillus reuteri containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2012; 39(8): 736-44.
- Jiang C, Wang H, Xia C, Dong Q, Chen E, Qiu Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2019; 125(7): 1081-90.
- Jones SE, Versalovic J. Probiotic Lactobacillus reuteri biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. BMC Microbiol. 2009; 9: 35.
- Kang MS, Kim BG, Lee HC, Oh JS. Inhibitory effect of Weissella cibaria isolates on the production of volatile sulphur compounds. J Clin Periodontol. 2006; 33: 226-32.
- Laleman I, Detailleur V, Slot DE, Slomka V, Quirynen M, Teughels W. Probiotics reduce mutans streptococci counts in humans: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2014; 18: 1539-52.
- Nikawa H, Makihira S, Fukushima H, Nishimura H, Ozaki Y, Ishida I, et al. Lactobacillus reuteri in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. International Journal of Food Microbiology. 2004; 95: 219-23.
- Peña M, Barallat L, Vilarrasa J, Vicario M, Violant D, Nart J. Evaluation of the effect of probiotics in the treatment of peri-implant mucositis: a triple-blind randomized clinical trial. Clin Oral Investig. 2019; 23(4): 1673-1683.
- Schlagenhauf U, Jakob L, Eigenthaler M, Segerer S, Jockel-Schneider Y, Rehn M. Regular consumption of Lactobacillus reuteri-containing lozenges reduces pregnancy gingivitis: an RCT. J Clin Periodontol. 2016; 43(11): 948-54.
- Stensson M, Koch G, Coric S, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Birkhed D, et al. Oral administration of Lactobacillus reuteri during the first year of life reduces caries prevalence in the primary dentition at 9 years of age. Caries Res. 2014; 48(2): 111-7.
- Tada H, Masaki C, Tsuka S, Mukaibo T, Kondo Y, Hosokawa R. The effects of Lactobacillus reuteri probiotics combined with azithromycin on peri-implantitis: A randomized placebo-controlled study. J Prosthodont Res. 2018; 62(1): 89-96.
- Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of Lactobacillus reuteri probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. J Clin Periodontol. 2013; 40(11): 1025-35.
- Tonetti MS, Chapple IL; Working Group 3 of Seventh European Workshop on Periodontology. Biological approaches to the development of novel periodontal therapies--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. J Clin Periodontol. 2011; 38 Suppl 11: 114-8.
- Vicario M, Santos A, Violant D, Nart J, Giner L. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic Lactobacillus reuteri Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. Acta Odontol Scand. 2013; 71(3-4): 813-9.
- Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic Lactobacilli reuteri (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. J Oral Microbiol. 2010; 2: 5344.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Curso básico de microbiota y probióticos para matronas

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Mastitis: el lado oscuro de la lactancia

José Manuel Moreno Villares

Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra.

Correspondencia: jmorenov@unav.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):61-64

Fisiología de la lactancia

La leche materna es el alimento ideal para el lactante. Las glándulas mamarias tienen la función de sintetizar y segregar leche. La glándula mamaria está formada por tres tipos de tejido: tejido glandular, de tipo tubuloalveolar; tejido conjuntivo que conecta los lóbulos y tejido adiposo que ocupa los espacios interlobulares. La mayor parte de la mama está constituida por tejido adiposo y fibroso y por un conjunto de 4 a 18 lóbulos mamarios dispuestos en forma radial separados entre sí y que convergen en el pezón a través de un conducto galactóforo independiente. Los lóbulos mamarios contienen en su interior numerosos lobulillos formados, a su vez, por un conjunto de acinos o alveolos. Cada alveolo está formado por una serie de células secretoras que intervienen en la formación de la leche y rodeadas por células mioepiteliales, que se contraen para producir la eyección o salida de la leche hacia la luz del alveolo (Fig. 1).

La lactogénesis es el proceso de desarrollar la capacidad de secretar leche e implica la maduración de las células alveolares[(1)]. Se lleva a cabo en 2 etapas: iniciación secretora (lactogénesis tipo I) y activación secretora (lactogénesis tipo II). La lactogénesis se produce a partir del 2º trimestre de embarazo. En esta etapa tiene lugar la maduración necesaria para que la mama se convierta en secretora. La lactogénesis II se inicia por el alumbramiento de la placenta, en torno al tercer día (50-72 horas) tras el parto. Genera un aumento masivo de la síntesis de leche, con aumento del tamaño de las mamas, acompañadas generalmente de calor y dolor moderado. No existe relación entre la intensidad de estos síntomas y la cantidad de leche producida. La etapa de mantenimiento de la producción de leche una vez está establecida la lactancia se conoce como galactopoyesis.

La producción de leche implica una compleja regulación hormonal[(2)]. Durante el embarazo, en respuesta al aumento de los estrógenos y la progesterona, la adenohipófisis produce prolactina. La prolactina inicialmente interviene en la diferenciación de las células alveolares (acción trófica) y a partir de la semana 20 estimula la producción láctea en pequeñas cantidades (debido a la inhibición por parte de la progesterona y el lactógeno placentario). Tras el alumbramiento desaparece el lactógeno placentario (en unas horas) y disminuye la progesterona (en unos días), y la prolactina puede actuar produciendo la lactogénesis II. Tras el parto, la secreción de prolactina se segrega de forma pulsátil. Estos pulsos (o picos) se producen por efecto de diversos estímulos, siendo la succión del pecho el más eficaz. El pico máximo de prolactina se produce aproximadamente 20-30 minutos después de una succión. Tras este pico la prolactina vuelve a su nivel basal en 3-4 horas. Si la madre no lacta, la prolactina disminuye a los valores previos al embarazo (10 n/g) en aproximadamente 2-3 semanas.

La oxitocina es una hormona segregada por la neurohipófisis ante estímulos físicos, visuales, sonoros, olfatorios o emocionales agradables, sobre todo relacionados con el bebé. La salida de la leche se produce por dos mecanismos: la presión negativa originada por la succión del bebé y la presión positiva originada por la contracción de las células mioepiteliales que envuelven los alveolos en la que interviene la oxitocina. Cuando el bebé mama, se estimula la secreción de oxitocina que provoca esta contracción, dando lugar al «reflejo de eyección» o de salida de la leche que se desencadena en torno a unos 60 segundos tras el inicio de la succión (con variaciones individuales). El estrés agudo, la ansiedad, el dolor y otros estímulos físicos repentinos desagradables

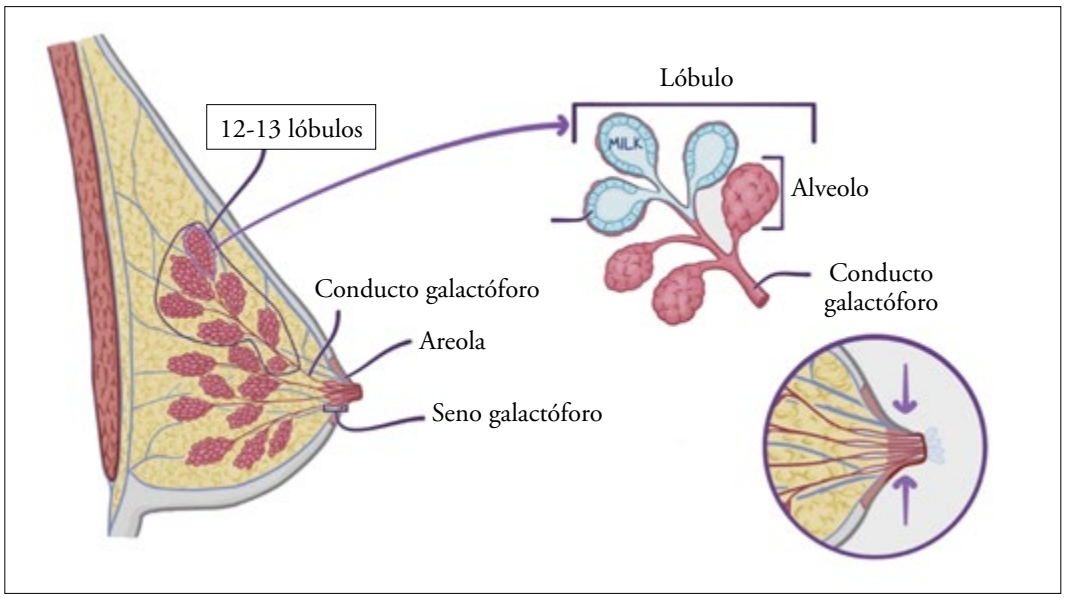


Figura 1. Anatomía de la glándula mamaria.

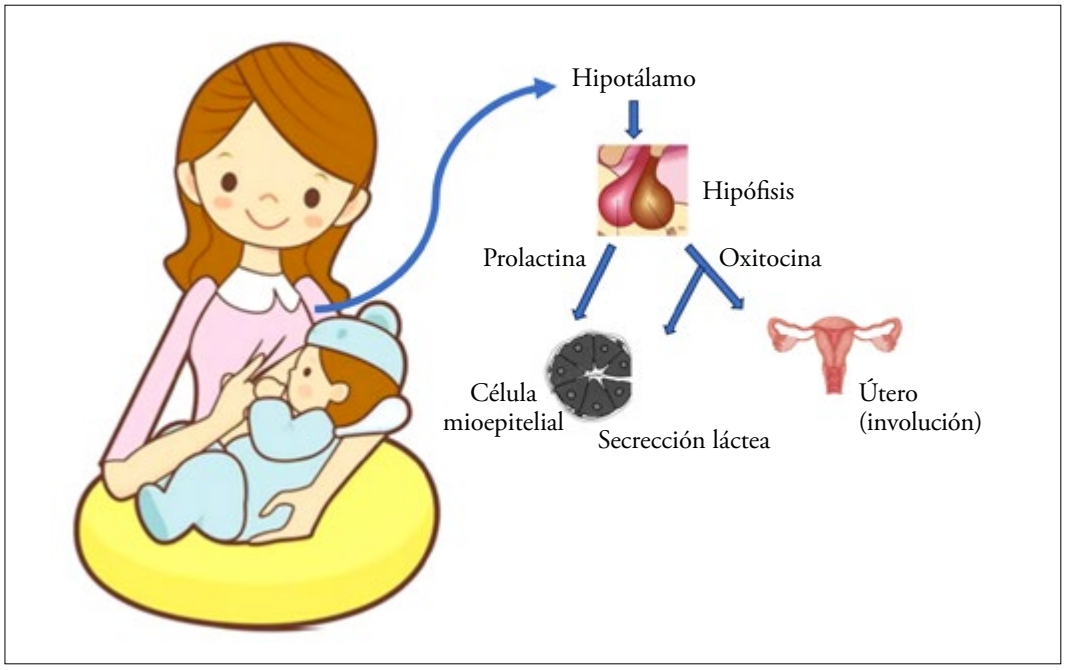


Figura 2. Fisiología de la producción de leche.

pueden bloquear el reflejo de eyección de la oxitocina. La secreción de leche se regula por un control hormonal (producción/liberación de prolactina y de oxitocina) y por un control de factores locales, como es el conocido FIL (*feedback inhibitor of lactation* o factor inhibidor de la lactancia) y el aumento de la presión intraalveolar. El FIL es una proteína producida por los galactocitos, que se encuentra en la leche, de modo que según la cantidad de leche que permanezca en el alveolo se mantiene más o menos cantidad de FIL dentro de él. El FIL inhibe la entrada de prolactina en los galactocitos disminuyendo la producción de leche.

Así, podríamos resumir que el lactante regula la producción de leche mediante la extracción regular de la leche y la estimulación del pezón, teniendo lugar la liberación de prolactina y oxitocina, que actúan de forma combinada, y todo ello unido a un vaciado óptimo del pecho (Fig. 2).

Tasas de lactancia en España. Causas de fracaso de la lactancia

En España, las tasas de lactancia materna han ido aumentando en los últimos 20 años, pero aún quedan lejos de las recomendadas por la OMS. Los datos más recientes seña-

lan que el 40% de los lactantes son alimentados exclusivamente con leche materna en los 6 primeros meses, frente a un 28,5% en el año 2012.

Entre las principales causas de abandono de la lactancia encontramos tanto causas directamente relacionadas con el proceso de lactar (dolor, dificultad para la ganancia de peso, inseguridad o falta de apoyo a la lactancia), como razones de índole socioeconómico o de otro tipo. Las primeras son las principales causas de abandono precoz no deseado. Entre ellas la mastitis es la más frecuente. Hasta una cuarta parte de las madres señalan a la mastitis como la causa de ese abandono. La mastitis asociada a lactancia es la inflamación de los tejidos de la mama relacionado con la lactancia. En una revisión reciente se estima que en los 4 primeros meses suceden 11,1 episodios de mastitis por cada 1.000 semanas de lactancia (IC 95%, 10,2-12,0), la mayoría de ellas en el primer mes después del parto[3]. Otros autores señalan que aparece entre el 2 y el 20% de las mujeres en algún momento de la lactancia[4]. En la revisión citada se destaca que el principal factor de riesgo para el desarrollo de mastitis asociada a la lactancia fueron las heridas en el pezón[3].

Una buena estrategia de preparación para la lactancia ya durante el embarazo[5] y la existencia de algoritmos de manejo de las dificultades durante la lactancia pueden ayudar a disminuir la incidencia de mastitis y, sobre todo, a disminuir las tasa de abandono de la lactancia[5].

El espectro clínico de la mastitis

Tradicionalmente cuando se hablaba de mastitis se entendía como una única condición clínica caracterizada por signos y síntomas sistémicos (fiebre, dolor, malestar general), junto con signos locales (rubefacción, edema, calor)[4]. Cada vez, sin embargo, se entiende más como un espectro que va desde una inflamación leve al cuadro clásico descrito anteriormente[7].

Hay que distinguir la mastitis de la ingurgitación mamaria que ocurre en los primeros días después del parto y que coincide con lo que popularmente se ha denominado la "subida de la leche". La ingurgitación no se acompaña de signos locales ni síntomas generales y se alivia con medidas locales (masaje, frío local) y analgésicos o antiinflamatorios[8].

En la figura 3 se muestra el esquema que explica el espectro de la mastitis, que comienza con la congestión de los alveolos y puede terminar en un flemón o en un absceso que precise drenaje quirúrgico.

La patogénesis de la mastitis asociada a la lactancia no está establecida del todo. En su desarrollo contribuyen múltiples factores: algunos dependientes de la madre lactante, otras de la propia técnica de la lactancia (por ejemplo, la extracción con bomba), otros de factores microbianos (formación de biofilm, competición-sinergia-antagonismo de los gérmenes) y otros factores médicos como el uso de antibióticos. Aunque no existe un acuerdo unánime en porqué se produce la mastitis la mayoría de autores señalan a la estasis de leche y a la disbiosis como elementos clave en su aparición.

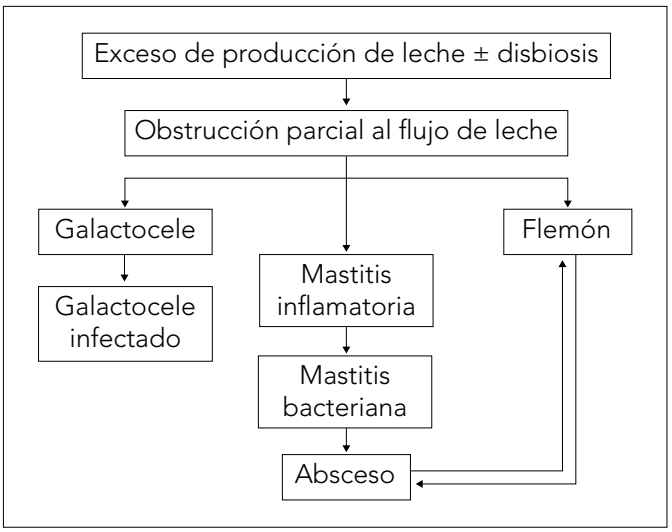


Figura 3. Espectro de la mastitis asociada a la lactancia *(modificado de Mitchell et al, ref. 9)*.

El primer elemento en el espectro de la mastitis lo constituiría la "obstrucción" parcial de los conductos galactóforos producida por la distensión alveolar y la disbiosis[9,10]. Algunos autores denominan a esta situación como mastitis subaguda o subclínica, que se caracteriza por una reducción en la producción de leche y, cuando se realiza, en un aumento en el recuento bacteriano en la leche[11]. Si la situación no mejora, progresa la inflamación que rodea a los conductos y se desarrolla una mastitis inflamatoria, con eritema y dolor en la mama. Si se acompaña de signos y síntomas sistémicos, como fiebre o escalofríos nos encontramos con una verdadera mastitis bacteriana. La frontera entre estas entidades no es siempre fácil de delimitar. Los gérmenes asociados más frecuentemente a la mastitis incluyen *Staphylococcus (S. aureus, S. epidermidis, S. hominis)* y *Streptococcus (S. mitis, S. salivarius, S. pyogenes, S. agalactiae)*[12]. La aparición de un flemón o un absceso son la consecuencia de una mastitis evolucionada o no tratada correctamente y precisan antibioterapia ±drenaje quirúrgico.

El diagnóstico

El diagnóstico es generalmente clínico, basado en los signos locales de inflamación que se acompañan de una disminución en la producción de leche.

Aunque pueden usarse otros marcadores como el contaje de células en la leche o la medición de mediadores proinflamatorios, no resultan útiles en la práctica clínica.

La ecografía puede ser útil para diferenciar entre una mastitis (zona hipoecoica poco definida) y un absceso (masa hipoecoica o anecoica, con contenido en su interior y aumento de la vascularización alrededor de la masa, pero no es su interior)[13].

Es excepcional la realización de cultivos de superficie o de la propia leche, y deben reservarse para los casos con mala evolución.

Abordaje terapéutico

Existen medidas están encaminadas a la prevención de la aparición de la mastitis o al tratamiento en las formas iniciales, más leves, del espectro de la mastitis, mientras que otras son específicas para cada situación. El manejo inicial debe ser conservador[14].

Es de gran utilidad explicar a las pacientes cuál es la anatomía de la mama y sus modificaciones a lo largo de la lactancia. También proporcionar seguridad a la madre lactante señalando que, en la mayoría de ocasiones el manejo es conservador. Se recomienda que las tomas sean a demanda, sin buscar que el lactante vacíe el pecho por completo. Es aconsejable evitar la sobreproducción de leche o el uso demasiado frecuente del sacaleches. El uso de pezoneras, si es de forma continuada, favorece la disbiosis, por lo que ha de limitarse su uso. También se recomienda el uso de sujetadores de lactancia. Fuera de la aplicación de compresas frías en la zona, debe evitarse el uso productos tópicos en la misma. Los profesionales de apoyo a la lactancia (consultores de lactancia, en su gran mayoría matronas) están generalmente involucrados en la valoración inicial de las pacientes que presentan mastitis y son de gran ayuda tanto para optimizarla técnica de la lactancia, como para apoyar a las madres, proporcionar educación e iniciar las medidas de tratamiento.

Para disminuir el dolor y la inflamación es aconsejable el uso de antinflamatorios no esteroideos y analgésico como el paracetamol. La ecografía puede usarse también de forma terapéutica. El uso de antibióticos está reservado para el caso de las mastitis bacterianas. La revisión Cochrane de 2013, que recogía datos sólo de 2 estudios, con un total de 125 mujeres, no pudo alcanzar ninguna conclusión sobre el uso de antibióticos en la mastitis infecciosa[15].

En los últimos años se ha propuesto el uso de probióticos tanto en la prevención como en el tratamiento de las formas leves de mastitis, aunque el nivel de evidencia es bajo[16-20]. De utilizarse, solo algunas especies han demostrado su eficacia: *Limosilactobacillus fermentum* (anteriormmnete clasificadas como *Lactobacillus fermentum*) o *Ligilactobacillus salivarius* (anteriormente clasificada como *Lactobacillus salivarius*).

Bibliografía

1. Pillay J, Davis TJ. Physiology, Lactation. [Updated 2023 Jul 17]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499981/
2. Lawrence RA. Physiology of lactation. En: Lawrence RA, Lawrence RM, editores. Breastfeeding (Ninth Edition). Elsevier; 2022 p. 58-92.
3. Wilson E, Woodd SL, Benova L. Incidence of and risk factors for lactational mastitis: A systematic review. J Hum Lact. 2020; 36(4): 673-86. doi: 10.1177/0890334420907898.
4. World Health Organization. (2000). Mastitis: Causes and management. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66230/1/WHO_FCH_CAH_00.13_eng.pdf
5. Fernández Pulido E. Lactancia materna: cómo valora su inicio. Pediatr Integral. 2020; XXIV(2): 71-80.
6. Almazán Fernández de Bobadilla MV, Navarro Quesada J. Dificultad en el establecimiento de la lactancia materna. En: Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado dd/mm/aaaa]. Disponible en: https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/XX/titulo-algoritmo [consultado el 25 de diciembre de 2023].
7. Michie C, Lockie F, Lynn W. The challenge of mastitis. Arch Dis Child. 2003; 88(9): 818-21. doi: 10.1136/adc.88.9.818.
8. Hill PD, Humenick SS. The occurrence of breast engorgement. J Hum Lact. 1994; 10(2): 79-86. doi: 10.1177/089033449401000212.
9. Mitchell KB, Johnson HM, Rodríguez JM, Eglash A, Scherzinger C, Zakarija-Grkovic I, et al; Academy of Breastfeeding Medicine. Academy of Breastfeeding Medicine Clinical Protocol #36: The Mastitis Spectrum, Revised 2022. Breastfeed Med. 2022; 17(5): 360-376. doi: 10.1089/bfm.2022.29207.kbm. Erratum in: Breastfeed Med. 2022; 17(11): 977-8.
10. Mitchell KB, Johnson HM. Challenges in the management of breast conditions during lactation. Obstet Gynecol Clin North Am. 2022; 49(1): 35-55. doi: 10.1016/j.ogc.2021.11.002.
11. Urech E, Puhan Z, Schällibaum M. Changes in milk protein fraction as affected by subclinical mastitis. J Dairy Sci. 1999 Nov;82(11):2402-11. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75491-3.
12. Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, Steen A, Schalén C. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. Int Breastfeed J. 2008; 3: 6. doi: 10.1186/1746-4358-3-6.
13. Febery A, Bennett I. Sonographic features of inflammatory conditions of the breast. Australas J Ultrasound Med. 2019; 22(3): 165-73. doi: 10.1002/ajum.12170.
14. Abou-Dakn M, Richardt A, Schaefer-Graf U, Wöckel A. Inflammatory breast diseases during lactation: Milk stasis, puerperal mastitis, abscesses of the breast, and malignant tumors - Current and evidence-based strategies for diagnosis and therapy. Breast Care (Basel). 2010; 5(1): 33-7.
15. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (2): CD005458. doi: 10.1002/14651858.CD005458.pub3
16. Fernández L, Arroyo R, Espinosa I, Marín M, Jiménez E, Rodríguez JM. Probiotics for human lactational mastitis. Benef Microbes. 2014; 5(2): 169-83. doi: 10.3920/BM2013.0036.
17. Yu Q, Xu C, Wang M, Zhu J, Yu L, Yang Z, Liu S, Gao X. The preventive and therapeutic effects of probiotics on mastitis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022; 17(9): e0274467. doi: 10.1371/journal.pone.0274467.
18. Barker M, Adelson P, Peters M D J, Steen M. Probiotics and human lactational mastitis: A scoping review. Women and Birth. 2020; 33(6): e483-e491. https://doi.org/10.1016/j.wombi.2020.01.001.
19. Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martín V, Rodríguez JM. Prevention of infectious mastitis by oral administration of Lactobacillus salivarius PS2 during late pregnancy. Clin Infect Dis. 2016; 62(5): 568-573. doi: 10.1093/cid/civ974.
20. Crepinsek MA, Taylor EA, Michener K, Stewart F. Interventions for preventing mastitis after childbirth. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 9(9): CD007239. doi: 10.1002/14651858.CD007239.pub4.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Curso básico de microbiota y probióticos para matronas

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

La vagina y su microbiota; contribución a la salud reproductiva

Evaristo Suárez

Catedrático de Microbiología.

Correspondencia: evaristo@uniovi.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):65-68

La microbiota vaginal y su relación con la edad

El aparato genital femenino pasa por diversas etapas, controladas por la actividad endocrina, que van a condicionar su estructura y las condiciones imperantes en la cavidad vaginal. Esto va a provocar una sucesión de las microbiotas predominantes, que se irán adaptando a las condiciones fisiológicas de cada periodo[1].

Recién nacidas

Los fetos reciben los estímulos de las hormonas maternas a través de la placenta, por lo que, tras el nacimiento, las condiciones de su vagina son semejantes a las preparto de su madre. Por eso pueden colonizarse con lactobacilos, probablemente adquiridos durante su paso por el canal del parto.

Niñas premenárquicas

Una vez pasado el estímulo de las hormonas maternas, el sistema endocrino de las niñas entra en una fase de reposo que a nivel vaginal, se caracteriza por un epitelio fino y poco húmedo en el que escasean los nutrientes fácilmente asimilables. Esto determina que la microbiota que encontramos sea la propia de la piel más un reflejo de la intestinal. Esta microbiota es transitoria, de forma que la colonización es permanente porque hay una fuente continua de nuevos microorganismos, más que una presencia estable de clones concretos.

Mujeres en edad fértil

La llegada a la pubertad viene determinada por el inicio de la producción de estrógenos y la entrada en el ciclo menstrual. Como consecuencia, el espesor del epitelio vaginal aumenta y se segrega un exudado que humedece la cavidad y vehicula glucógeno y otros muchos nutrientes a su superficie. Esto debería favorecer la colonización microbiana en general. Sin embargo, habitualmente se produce una predominancia absoluta por parte de lactobacilos de unas pocas especies: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* y *L. iners*[2]. Esto es así porque las células del ectocervix segregan gran cantidad de protones durante la menarquia que acidifican el exudado, previniendo así el desarrollo de la inmensa mayoría de los organismos que podrían generar patología genitourinaria, mientras que favorece la colonización por los lactobacilos, que son bacterias acidófilas[3]. A esto se añade que los pertenecientes a las especies antes nombradas, presentan adhesinas en su superficie que se unen específicamente a los receptores del glicocáliz de la mucosa[4]. Una vez establecidos, los lactobacilos toman el relevo de la producción de ácido (el pH fisiológico vaginal se sitúa en valores de 3,5-4) y otras moléculas antisépticas que mantienen el entorno inhibitorio para la invasión por patógenos. La consecuencia final es que en más del 75% de las mujeres sanas los lactobacilos son absolutamente preponderantes y alcanzan concentraciones de 10^8 bacterias/ml de exudado. Una vez establecidos en la vagina, los lactobacilos migran a la región perineal, alcanzan la uretra y se establecen en las paredes del conducto. Aunque la concentración que alcanzan es mucho menor (10^5 bacterias/mm^2) debido al barrido que produce la orina, protegen frente a la infección urinaria, como se evidencia, por ejemplo, con el hecho de que tras la menopausia, aumenta la frecuencia de dichas infecciones debido a la disminución significativa de la concentración de lactobacilos vaginales y uretrales (véase más adelante).

Embarazadas

Durante el embarazo aumenta la concentración de lactobacilos y la acidez que producen (el pH puede descender hasta 3) debido a los cambios hormonales que lo acompañan. Adicionalmente, la ausencia de flujo menstrual evitaría la elevación periódica del pH (tóxica para los lactobacilos) y el barrido de la microbiota residente[5]. La razón fisiológica de estos cambios sería doble; por un lado, proteger la mucosa vaginal y evitar el acceso al feto de microorganismos patógenos por vía ascendente y, por otro, prevenir las infecciones durante el periodo perinatal, tanto de la madre (fiebres puerperales) como del recién nacido (por ejemplo, la meningitis causada por *Streptococcus agalactiae* o *Escherichia coli* y la infección herpética neonatal).

Mujeres postmenopáusicas

La interrupción del ciclo estrogénico se acompaña de una gran disminución del volumen de exudado que baña la superficie vaginal y de la densidad de microorganismos residentes, que disminuye hasta el 1% de la típica del periodo fértil[6]. La microbiota predominante pasa a estar constituida por bacterias intestinales y de la piel, como ocurría durante la infancia y el pH se eleva hasta 6-6,5. Sin embargo, casi el 50% de las mujeres en este estadio conserva una población apreciable de lactobacilos y ese porcentaje puede incrementarse con terapia hormonal, que mimetizará las condiciones previas de la vagina y conducirá, de nuevo, a su dominancia en dicho hábitat. Significativamente, esto resulta en una disminución de la infección urinaria y en el alivio de la sintomatología genital asociada a la menopausia, como la sequedad, el eritema, el picor y la dispareunia (dolor durante el coito)[7].

El mutualismo mujer/lactobacilo

La vagina es una cavidad abierta al exterior, que presenta un exudado rico en nutrientes y en la que se introducen "objetos" contaminados, todo lo cual favorecería la invasión por microorganismos indeseables. Sin embargo, su función fisiológica veda la posibilidad del establecimiento de una defensa inmunitaria muy efectiva, ya que podría atacar a los espermatozoides. Por ello, el antagonismo microbiano, por el que los lactobacilos dificultan la invasión por parte de otros microorganismos, resulta ser capital para el mantenimiento de la salud y la reproducción humana. De hecho, las mujeres son las únicas hembras que albergan una microbiota vaginal característica, que genera un ambiente ácido, durante todo su periodo fértil[8]. Una consecuencia de ello fue la eliminación de los periodos de celo y la receptividad continuada, que, además de distribuir los nacimientos a lo largo del año, con el éxito reproductivo que comporta, ha fortalecido la cohesión social, típica de nuestra especie, al promover el interés de los machos por estar cerca de las hembras e inducir un afecto entre ellos que irradió a todo el grupo social y, especialmente, al cuidado de la prole.

Los mecanismos principales por los que la microbiota lactobacilar protege la vagina humana frente a las infecciones son tres: la interferencia con la colonización de las mucosas, la producción de compuestos antimicrobianos y la coagregación con los patógenos potenciales.

Interferencia con la colonización

El establecimiento de un microorganismo en una cavidad depende de su capacidad de adherirse al epitelio que la tapiza y de aprovechar las condiciones ambientales de la misma. La adherencia depende del reconocimiento entre moléculas superficiales del microorganismo (adhesinas) y del anfitrión (receptores). En el caso de la vagina destacan la proteína OppA de la pared de los lactobacilos, la cual interacciona con los glicosaminoglicanos del glicocáliz que recubre el epitelio[4]. De manera significativa, cuando se incuban juntas células epiteliales y lactobacilos vaginales, la expresión del gen *oppA* aumenta unas 70 veces, mientras que los proteoglicanos de la superficie epitelial aumentan de tamaño, lo que redunda en una mayor capacidad de recepción de las bacterias. Por otro lado, los lactobacilos están muy bien adaptados al ambiente microaerofílico y muy ácido de la vagina, que dificulta la colonización por posibles contaminantes de origen epidérmico e intestinal.

Producción de compuestos antimicrobianos

Los lactobacilos vaginales generan ácido láctico y agua oxigenada, que eliminan a los potenciales patógenos que acceden a la cavidad[9,10]. Como ya se indicó, el ácido láctico provoca la acidificación del ambiente vaginal, mientras que el agua oxigenada es un antiséptico que oxida la maquinaria celular de los microorganismos anaerobios y la inactiva. Los lactobacilos vaginales son bastante resistentes a ambos compuestos, lo que les permite producir cantidades de los mismos que son letales para otros microorganismos, contribuyendo así a evitar su proliferación excesiva y la consiguiente producción de patología. Algunos lactobacilos producen también bacteriocinas, que son péptidos que forman poros en las membranas y/o inhiben la síntesis de la pared bacteriana de otras bacterias Gram positivas, contribuyendo de ese modo a la acción bactericida de los dos compuestos principales.

Coagregación

Muchos lactobacilos forman grumos en los que atrapan a otros microorganismos, lo que impide que se adhieran a la mucosa y potencia el efecto microbiocida del ácido y el agua oxigenada generados por los miembros de la microbiota[11].

La microbiota y el éxito reproductivo

La relación mutualista que se establece entre la especie humana y su microbiota contribuye al éxito reproductivo, lo cual se aprecia antes de la concepción, tras la implanta-

ción del embrión, a lo largo de todo el embarazo y tras el nacimiento.

Promoción de la fecundación

El ácido láctico que producen los lactobacilos vaginales tiene, además de su función protectora frente a las infecciones del aparato genitourinario, otras que también promueven una fecundación exitosa. Entre ellas, la de actuar como un bloqueador de la respuesta inflamatoria vaginal que debería seguir a la infección de la cavidad. Para ello, inhibe la generación de interleucinas proinflamatorias como la IL-6, mientras promueve la de mediadores antiinflamatorios como el antagonista del receptor de la IL-1[12]. El significado biológico de este hecho es que el ácido láctico indica al organismo de la mujer que la defensa de la cavidad está asegurada, lo que hace que la respuesta inmunitaria sea redundante. Esto es importante porque la piel del pene está contaminada y porque los componentes del esperma, incluyendo a los propios espermatozoides, son extraños para su sistema inmunitario. Si tras el coito se provocara una respuesta frente a ellos, se estaría comprometiendo su viabilidad y dificultando la fecundación. Por otra parte, la inflamación de la mucosa vaginal provocaría su sensibilización y el estrechamiento del conducto, lo que daría lugar a dispareunia, que dificultaría las relaciones subsiguientes. Por supuesto, en los casos de disbiosis, en los que la falta de lactobacilos determina la ausencia de ácido láctico, la infección provoca una respuesta inmunitaria potente, dirigida a la eliminación del agente patógeno implicado.

Por otro lado, el ácido láctico estimula la síntesis de las proteínas de unión estrecha como las claudinas y las ocludinas, que tienen sus extremos embebidos en las membranas de células epiteliales adyacentes y actúan como "cremalleras" que las mantienen unidas, evitando así la penetración de microorganismos indeseables hacia el medio interno[13].

La microbiota y la implantación del embrión

Los lactobacilos promueven la síntesis de quimiocinas que atenúan la respuesta inmunitaria frente a los antígenos paternos del embrión y de otros que estimulan la vasculogénesis, facilitando así su implantación. Dentro del primer grupo, tenemos los factores de crecimiento transformante (TGF) que estimulan la actividad de los linfocitos T reguladores o supresores y que promueven la síntesis del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el cual estimula la formación de los nuevos vasos, esenciales para la generación de la placenta. De hecho se ha observado una relación clara entre la colonización vaginal por lactobacilos, la estimulación de la producción de estos mediadores y el éxito reproductivo[14,15].

La microbiota y el embarazo

El descenso de la respuesta inmune adaptativa para favorecer la tolerancia a los antígenos del embrión/feto se compensa con el incremento de la defensa innata (por ejemplo, aumenta la concentración y actividad de las células fagocíticas) y de las concentraciones de lactobacilos vaginales y de bifidobacterias intestinales, promovidas por los cambios hormonales que acompañan a la gestación[5,16]. La disminución del pH vaginal tiene como objeto proteger a la madre y al feto frente a la infección por vía ascendente y también generar un ambiente libre de patógenos que pudieran invadir las heridas intraparto y las subsiguientes fiebres puerperales y la infección neonatal. El incremento de las bifidobacterias intestinales podría estar relacionado con la prevención de la diabetes gestacional, ya que es bien conocido que estos microorganismos previenen y mejoran la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico en adultos. Todo ello coadyuva a aumentar las probabilidades de parto eutócico.

La colonización primigenia y el éxito reproductivo

Las ventajas asociadas al aumento de la microbiota protectora durante el embarazo se extienden al periodo postnatal, al promover el contacto del recién nacido con los microorganismos apropiados para conseguir una microbiota primigenia adecuada del aparato digestivo y la promoción de la salud que lleva aparejada a corto, medio y largo plazo. Es bien conocido que los niños que nacen por cesárea van a sufrir un mayor porcentaje de morbilidades que los que lo hacen por parto vaginal y que a ello coadyuva la falta de exposición a la microbiota materna durante la intervención[17]. En la adquisición de una microbiota adecuada colaboran también la secreción atenuada de ácido gástrico y de bilis característica de los bebés, que facilita su acceso a los intestinos y la composición de la leche, con lactosa como único azúcar, que beneficia a los lactobacilos y los oligosacáridos, típicos de la leche humana, que potencian la implantación intestinal de bifidobacterias y algunos bacteroides[18]. Adicionalmente, la circulación enteromamaria que se establece durante la lactación, promueve la llegada de microorganismos de la microbiota digestiva materna a la leche[19], un proceso que se perfecciona con la presencia de IgA, la cual, además de prevenir la infección neonatal, promueve una imprimación de la microbiota materna en el niño, ya que será la única contra la que no se generará dicha inmunoglobulina[20]. Este proceso gradual, mediante el que la lactación promueve la implantación de una microbiota adecuada, puede, incluso, corregir la disbiosis inicial ocasionada por el parto por cesárea.

Bibliografía

1. Hillier SL, Lau RJ. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. Clin Infect Dis. 1997; 25 Suppl 2: S123-6.
2. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108 Suppl 1: 4680-7.
3. Gorodeski GI, Hopfer U, Liu CC, Margles E. Estrogen acidifies vaginal pH by up-regulation of proton secretion via the apical membrane of

vaginal-ectocervical epithelial cells. Endocrinology. 2005; 146: 816-24. doi: 10.1210/en.2004-1153.

4. Martín C, Fernández-Vega I, Suárez JE, Quirós LM. Adherence of Lactobacillus salivarius to HeLa cells promotes changes in the expression of the genes involved in biosynthesis of their ligands. Front Immunol. 2020; 10: 3019. doi: 10.3389/fimmu.2019.03019.
5. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Bieda J, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. Microbiome. 2014; 2: 18. doi: 10.1186/2049-2618-2-18.
6. Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, Hammond JA, McMillan A, Vongsa R, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. PLoS One. 2011; 6: e26602.
7. Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB, Dessole M, Cherchi PL, Dessole S. Triple therapy with Lactobacilli acidophili, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet. 2014; 289:601-608.
8. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? Front Microbiol. 2016; 7: 1936. doi: 10.3389/fmicb.2016.01936.
9. Hearps AC, Tyssen D, Srbinovski D, Bayigga L, Diaz DJD, Aldunate M, et al. Vaginal lactic acid elicits an anti-inflammatory response from human cervicovaginal epithelial cells and inhibits production of pro-inflammatory mediators associated with HIV acquisition. Mucosal Immunol. 2017; 10: 1480-90.
10. Martín R, Suárez JE. Biosynthesis and degradation of H2O2 by vaginal lactobacilli. Appl Environ Microbiol. 2010; 76: 400-5.
11. Boris S, Suárez JE, Vázquez F, Barbés C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. Infect Immun. 1998; 66: 1985-9.
12. Delgado-Diaz DJ, Tyssen D, Hayward JA, Gugasyan R, Hearps AC, Tachedjian G. Distinct immune responses elicited from cervicovaginal epithelial cells by lactic acid and short chain fatty acids associated with optimal and non-optimal vaginal microbiota. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 9: 446. doi: 10.3389/fcimb.2019.00446.
13. Delgado-Diaz DJ, Jesaveluk B, Hayward JA, Tyssen D, Alisoltani A, Potgieter M, et al. Lactic acid from vaginal microbiota enhances cervicovaginal epithelial barrier integrity by promoting tight junction protein expression. Microbiome. 2022; 10: 141.
14. 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. doi: 10.3390/nu13010162.
15. 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.
16. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Ziv O, Belogolovski A, Barsheshet Y, Bloch N, et al. Progesterone increases Bifidobacterium relative abundance during late pregnancy. Cell Rep. 2019; 27: 730-6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.075.
17. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. Nat Med. 2016; 22: 250-3. doi: 10.1038/nm.4039.
18. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. Glycobiology. 2012; 22: 1147-62. doi: 10.1093/glycob/cws074.
19. Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? Adv Nutr. 2014; 5: 779-84. doi: 10.3945/an.114.007229.
20. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. Early Hum Dev. 2015; 91: 629-35. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Conferencia de Apertura

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Efecto de los probióticos en la salud durante el embarazo y en lactantes de hasta un año: estudio aleatorizado, doble-ciego y controlado por placebo

Sara E. Caballero Calero, Saly El Salti, Marie-Laure Oula, Sylvie Binda

Lallemand Health Solutions

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

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):69-71

Introducción

Durante el embarazo tiene lugar un conjunto de cambios a nivel biológico y fisiológico, como el aumento en los niveles de hormonas, incremento en niveles de inflamación, y disbiosis en la cavidad oral, el intestino o en el ecosistema vaginal[1-3]. Estos cambios en la composición de la microbiota se han asociado a un mayor riesgo y vulnerabilidad a las infecciones urogenitales virales, bacterianas y fúngicas que se observan en mujeres embarazadas[4-12]. Los tratamientos disponibles actualmente para estas infecciones no son eficaces para prevenir recidivas. Como consecuencia, las tasas de recurrencia, el desarrollo de resistencia, el número de contraindicaciones y los efectos secundarios son elevados[7-9,12-15]. Además, la presencia o persistencia de otras infecciones durante el embarazo puede tener consecuencias, como el parto prematuro o la preeclampsia, que afectan tanto a la madre como al neonato[4,16,17]. La investigación ha demostrado diversos beneficios potenciales de los probióticos, como modulación del sistema inmune y la inflamación, la reversión de ciertas disbiosis, el mantenimiento de un pH saludable y la promoción de inmunidad adecuada en las mucosas[7,18,19]. La suplementación con probióticos durante el embarazo y la lactancia influye en la composición de la leche materna y parece estar relacionada con una mejor función gastrointestinal en los recién nacidos[20]. Sin embargo, hasta la fecha muy pocos estudios han incluido la recogida de datos tanto en la madre como en el neonato. Por lo tanto, es necesario llevar a cabo más estudios en la díada madre-hijo para dotar de más evidencia al uso de probióticos durante el embarazo.

Objetivos

El objetivo primario de este estudio fue evaluar el potencial efecto de un probiótico administrado en el periodo perinatal sobre el número de diagnósticos por infección viral, bacteriana y fúngica en mujeres embarazadas y sobre el mantenimiento de un embarazo saludable. Esto incluyó, entre otros, influenza/resfriados, vaginosis bacteriana, mastitis, candidiasis, infecciones del tracto urinario y gingivitis. Además, se analizó el posible beneficio tanto en la madre como en los lactantes de la administración materna de probióticos durante el embarazo y la lactancia.

Diseño de estudio

Aleatorizado, asignación paralela, doble ciego y controlado por placebo.

Población

Participaron un total de 180 mujeres sanas embarazadas, que comenzaron el estudio en la semana 28 de gestación.

Brazos, dosis y duración de la intervención

- **Probiótico:** una cápsula a diario, con 5 x 10^9 CFU de una formulación con 2 cepas por cápsula.

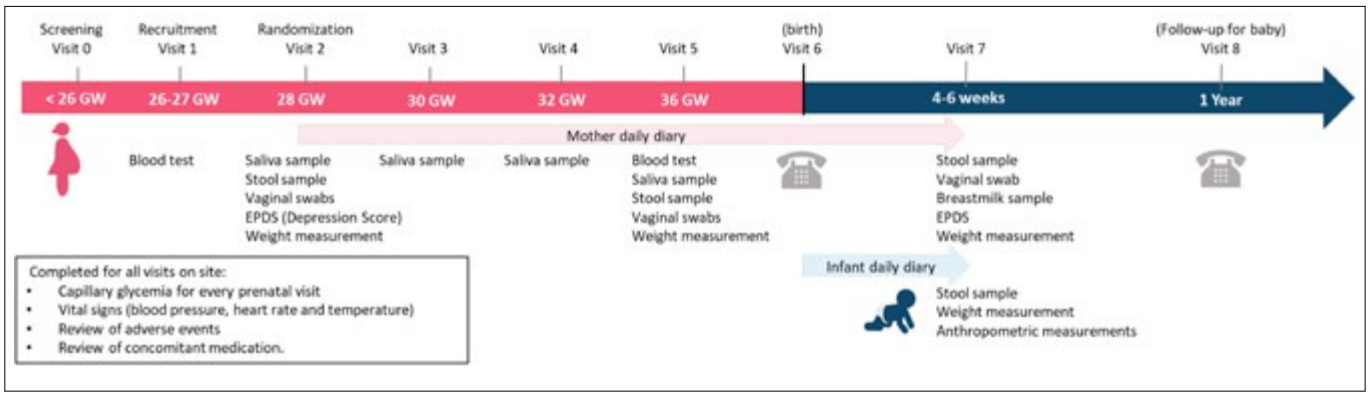


Figura 1. Esquema general de estudio.

- **Placebo:** una cápsula a diario, con los mismos excipientes y con tamaño, forma y sabor similares al probiótico.

Probiótico y placebo fueron administrados durante de dieciocho semanas aproximadamente (doce semanas antes del parto, y entre cuatro y seis semanas tras el parto).

Visitas y evaluaciones

La figura 1 muestra el esquema general del estudio, junto con el tipo de datos recogidos y las pruebas médicas llevadas a cabo.

Seguridad

No se identificaron riesgos significativos para la salud durante este estudio.

Esta formulación probiótica es segura para mujeres embarazadas. En total, se identificaron 8 acontecimientos adversos severos, siendo todos clasificados como no relacionados con el estudio o con el producto en investigación. Además, también puede considerarse seguro para el recién nacido, en base al número de infecciones, acontecimientos adversos y acontecimientos adversos severos identificados.

Sumario de resultados

La toma de esta formulación probiótica durante las 12 semanas previas al parto, y las 6 semanas posteriores al parto se asoció a una reducción significativa en la incidencia de infecciones diagnosticadas durante el embarazo (p= 0,04). Además, el grupo probiótico mostró una tendencia hacia una menor incidencia de vaginosis bacteriana, la infección más común entre la población estudiada (p= 0,12). En los lactantes, no se observó diferencia en el número de infecciones diagnosticadas entre los dos grupos. Sin embargo, se ha identificado una tendencia en el grupo probiótico hacia una reducción en el número de días con infección en los lactantes (p= 0,07).

El análisis del microbioma intestinal de los lactantes reveló que el del grupo probiótico muestra características distintas al microbioma intestinal de los lactantes en el grupo placebo. En particular, si el parto se produjo por cesárea y la alimentación fue de leche materna exclusivamente, la toma de probiótico por la madre se asocia a niveles más elevados de microorganismos beneficiosos en el lactante, entre ellos *Bifidobacterium*. Se observa además una reducción en los niveles de microorganismos oportunistas como *Escherichia/Shigella, Klebsiella, Enterococcus* y *Veillonella.*

Número de registro en clinicaltrials.gov

NCT03310853

Bibliografía

1. Lindsay KL, Walsh CA, Brennan L, McAuliffe FM. Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26(8): 772-8.
2. Gomez Arango LF, Barrett HL, Callaway LK, Nitert MD. Probiotics and pregnancy. Curr Diab Rep. 2015; 15(1): 567.
3. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. Cell. 2012;150(3): 470-80.
4. Guaschino S, De Seta F, Piccoli M, Maso G, Alberico S. Aetiology of preterm labour: bacterial vaginosis. BJOG. 2006; 113 Suppl 3: 46-51.
5. Reid G, Dols J, Miller W. Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009; 12(6): 583-7.
6. Bode L, McGuire M, Rodriguez JM, Geddes DT, Hassiotou F, Hartmann PE, et al. It's alive: Microbes and cells in human milk and their potential benefits to mother and infant. Adv Nutr. 2014; 5(5): 571-3.
7. Mizock BA. Probiotics. Dis Mon. 2015; 61(7): 259-90.
8. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. Curr Infect Dis Rep. 2015; 17(6): 462.
9. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. Clin Ther. 2008; 30(3): 453-68.
10. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Dis Mon. 2003; 49(2): 53-70.
11. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209(6): 505-23.
12. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet. 2007; 369(9577): 1961-71.

13. Mastromarino P, Vitali B, Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. New Microbiol. 2013; 36(3): 229-38.
14. King CT, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal therapy during pregnancy. Clin Infect Dis. 1998; 27(5): 1151-60.
15. Verstraelen H, Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009; 7(9): 1109-24.
16. Yang S, Reid G, Challis JR, Kim SO, Gloor GB, Bocking AD. Is there a role for probiotics in the prevention of preterm birth? Front Immunol. 2015; 6: 62.
17. Manns-James L. Bacterial vaginosis and preterm birth. J Midwifery Womens Health. 2011; 56(6): 575-83.
18. Reid JN, Bisanz JE, Monachese M, Burton JP, Reid G. The rationale for probiotics improving reproductive health and pregnancy outcome. Am J Reprod Immunol. 2013; 69(6): 558-66.
19. Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health. Am J Clin Nutr. 2011; 94(6 Suppl): 2000S-5S.
20. Baldassarre ME, Di Mauro A, Mastromarino P, Fanelli M, Martinelli D, Urbano F, et al. Administration of a multi-strain probiotic product to women in the perinatal period differentially affects the breast milk cytokine profile and may have beneficial effects on neonatal gastrointestinal functional symptoms. A randomized clinical trial. Nutrients. 2016; 8(11): 677.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Conferencia de Inauguración

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Seguridad del uso de los probióticos durante el embarazo y la lactancia

Juan Miguel Rodríguez Gómez

Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia: jmrodrig@vet.ucm.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):72-74

Resumen

El embarazo es un periodo fisiológico en el que todos los órganos (cavidad oral, estómago, intestino, útero, vagina, glándulas mamarias, piel…), aparatos (incluyendo el locomotor) y sistemas (inmunitario, neuroendocrino, metabolismo…) experimentan adaptaciones para que se pueda desarrollar de la mejor forma posible, tanto desde el punto de vista materno como fetal. Esos cambios también afectan a la composición de la microbiota en todas las mucosas. A pesar de esas adaptaciones o como consecuencia de ellas, durante esta etapa aumenta la incidencia de algunos problemas (gingivitis, reflujo gastroesofágico, estreñimiento y otros problemas digestivos, infecciones del tracto genitourinario, alteraciones metabólicas, etc.) que constituyen dianas clásicas para el empleo de probióticos. Durante el posparto, pueden aparecer otros problemas que también pueden ser relevantes desde la perspectiva de la aplicación de probióticos, como el distrés posparto o las mastitis lactacionales. Entre los beneficios que se han asociado a la administración de algunas cepas durante el embarazo o la lactancia, se encuentran la mejora del estreñimiento (Mirghafourvand *et al.*, 2016), la disminución de la intensidad o la duración de la depresión posparto (Slykerman *et al.*, 2017), la erradicación de *Streptococccus agalactiae* en las mucosas vaginal y rectal (Ho *et al.*, 2016), permitiendo una disminución significativa del uso de profilaxis antibiótica intraparto (Martín *et al.*, 2019), el tratamiento y la prevención de las mastitis (Arroyo *et al.*, 2010; Fernández *et al.*, 2016; Jiménez *et al.*, 2021), o la modificación de la composición de la microbiota intestinal del neonato (Korpela *et al.*, 2018).

En consecuencia, pueden existir situaciones específicas durante el embarazo y la lactancia en las que se pueda recomendar el empleo de probióticos que hayan demostrado ser eficaces para el problema en cuestión y seguros para la mujer embarazada o lactante. En este punto, cabe recordar que los efectos de los probióticos dependen de la cepa, la dosis y el estado del hospedador, entre otros factores. El uso de productos probióticos está aumentando a nivel mundial en estas poblaciones, en las que existen limitaciones para el empleo de diversos medicamentos. A pesar de ello, sigue existiendo un elevado grado de incertidumbre sobre la eficacia real y la seguridad de este tipo de productos en situaciones de vulnerabilidad, como el embarazo y la lactancia. Buena parte de esta incertidumbre deriva del hecho de que, con frecuencia, las mujeres embarazadas y lactantes consumen probióticos con los que nunca se ha realizado un ensayo clínico con mujeres en esas situaciones y, por consiguiente, sobre los que se desconocen datos tan relevantes como si causan efectos adversos y, en tal caso, el momento de aparición, la duración y la gravedad de los síntomas. En ese sentido, el hecho de que los probióticos se consideren meros suplementos nutricionales ("*naturales*") y se puedan adquirir sin receta suele inducir la falsa percepción de una seguridad prácticamente ilimitada.

El mecanismo subyacente a la aparición de efectos adversos después de la administración de probióticos tampoco es bien conocido, hecho que se complica cuando se emplean combinaciones de diversas cepas y/o mezcladas con prebióticos u otros ingredientes (extractos de plantas…), ya que en tales circunstancias resulta prácticamente imposible dilucidar si los efectos adversos se produjeron debido a una cepa con-

creta o a una combinación de ingredientes. Además, los pocos estudios que han evaluado la seguridad de los probióticos en mujeres embarazadas y lactantes varían, no solo en cuanto a la(s) cepa(s) sino a sus concentraciones y al momento y duración de la intervención, que oscila desde el primer trimestre del embarazo hasta un año después del parto. No obstante, globalmente coinciden en señalar la ausencia de mortalidad y de efectos adversos graves (Doron y Snydman, 2015; Sheyholislami y Connor, 2021). La mayoría de los efectos adversos estuvieron relacionados con la salud gastrointestinal de las madres durante el tercer trimestre del embarazo, incluyendo calambres abdominales, alteraciones del gusto, náuseas, flatulencia y cambios en la consistencia de las heces. En cualquier caso, la incidencia de efectos adversos fue pequeña y similar a la de los grupos placebo (en aquellos ensayos en los que se incluyeron). De hecho, se trata de síntomas frecuentes durante el embarazo (Body y Christie, 2016), y/o que se suelen apreciar en intervenciones con probióticos en otros grupos de población. En general, los datos existentes sugieren que la suplementación con los productos probióticos probados en ensayos clínicos en estas poblaciones es relativamente segura para su uso durante y después del embarazo y durante la lactancia y no está asociada con efectos secundarios graves ni para las madres ni para sus fetos/hijos.

La vulnerabilidad de las mujeres embarazadas y lactantes se acentúa cuando existen problemas subyacentes de salud que, en muchos casos, pueden ser el motivo de la ingestión de probióticos. Especialmente, cuando se trata de enfermedades que determinan un embarazo de riesgo, como la diabetes gestacional, la preeclampsia y/o el riesgo de prematuridad. Aunque se han descrito efectos beneficiosos del uso de algunos probióticos en tales casos (Sheyholislami y Connor, 2021), una revisión Cochrane advirtió de que el uso de algunos probióticos en embarazadas puede aumentar el riesgo de que padezcan preeclampsia (Davidson *et al.*, 2021). Tal aseveración se realizó sobre la base de un número muy limitado de ensayos, algunos de los cuales estaban limitados a "*high-risk overweight and obese pregnant women*" y, entre ellos, únicamente uno proporcionaba resultados alarmantes en relación con la preeclampsia ya que se presentó en un 9,2% de las mujeres que tomaron el probiótico (*Lacticaseibacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium lactis* Bb12) frente a un 4,9% de las que recibieron un placebo (Callaway *et al.*, 2019). Dado que los efectos de los probióticos dependen de la cepa, no se puede generalizar a otras cepas, especialmente porque estas dos cepas no se seleccionaron originalmente para su aplicación en problemas de salud materno-fetal. Curiosamente, en otro estudio con esas dos mismas cepas, pero no dirigido exclusivamente a mujeres obesas, no se detectó ninguna diferencia en la presión sistólica ni en la diastólica, en ningún trimestre de embarazo, entre las mujeres que recibieron el probiótico y las que recibieron un placebo (Aaltonen *et al.*, 2008).

La administración de *Ligilactobacillus salivarius* UCC118 a mujeres embarazadas obesas tampoco provocó efectos adversos (Lindsay *et al.*, 2014), mientras que otro estudio en el que las mujeres reclutadas no eran exclusivamente obesas llegó a la conclusión de que la suplementación de un producto probiótico (una combinación de tres cepas pertenecientes a las especies *Lactobacillus acidophilus*, *Lacticaseibacillus casei* y *Bifidobacterium bifidum*) durante 12 semanas en la primera mitad del embarazo tuvo efectos beneficiosos sobre los marcadores del metabolismo de la insulina, los triglicéridos, los biomarcadores de inflamación y el estrés oxidativo (Jamilian *et al.*, 2016). Otros de los estudios realizados en mujeres obesas de alto riesgo e incluidos en la citada revisión Cochrane tampoco sustentan la afirmación de que los probióticos pueden causar preeclampsia (Okesene-Gafa *et al.*, 2019; Pellonperä *et al.*, 2019), e incluso alguno mostró que la intervención durante 14-16 semanas del embarazo reducía la prevalencia de diabetes gestacional, particularmente entre mujeres que la habían padecido en embarazos previos y entre aquellas de mayor edad (Wickens *et al.*, 2017).

El momento en el que se empiezan a tomar los probióticos durante un embarazo también puede ser relevante en el contexto de la preeclampsia. Generalmente, este problema se suele diagnosticar a partir de la semana 20 de gestación. En ese sentido, los probióticos empleados en los ensayos para la prevención de las mastitis se han administrado al final del embarazo (>semana 30) o durante la lactancia, por lo que es hartamente improbable o imposible que puedan aumentar las tasas de pre-eclampsias. Aun así, en el caso de dos cepas de *L. salivarius* empleadas para aumentar las tasas de embarazo en mujeres con abortos de repetición o infertilidad de origen desconocido, cada una de las cepas se administró hasta la semana 15 en aquellas mujeres que lo consiguieron y resultó llamativo el que no solo no se observara ningún efecto adverso durante la gestación (no se reportó ningún caso de preeclampsia ni de diabetes gestacional) sino que todos los embarazos concluyesen a término. En los dos ensayos se analizó la presión sistólica y diastólica de las mujeres en los tres trimestres de embarazo y los resultados obtenidos fueron iguales o mejores que el de mujeres que atendían la misma unidad de reproducción asistida pero que no tomaron ningún probiótico (Fernández *et al.*, 2021; Fernández *et al.*, 2023)

A pesar de ello, la revisión Cochrane puso de manifiesto que no todas las mujeres embarazadas son iguales y que hay que ser sumamente prudentes en cualquier consejo sobre el consumo de probióticos en mujeres embarazadas, en general, y en aquellas con problemas relevantes de salud (obesidad, hipertensión, diabetes, etc.) en especial. Por ello, estas mujeres solo deberían recibir probióticos cuya seguridad y eficacia haya sido evaluada en ensayos clínicos dirigidos a esa subpoblación y/o problema concreto, y que hayan incluido una correcta evaluación de los posibles efectos adversos observados durante la intervención.

Bibliografía

- Aaltonen J, Ojala T, Laitinen K, Piirainen TJ, Poussa TA, Isolauri E. Evidence of infant blood pressure programming by maternal nutrition during pregnancy: a prospective randomized controlled intervention study. J Pediatr. 2008; 152(1): 79-84, 84.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.05.048.
- Arroyo R, Martín 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(12): 1551-8. doi: 10.1086/652763.
- Body C, Christie JA. Gastrointestinal diseases in pregnancy: nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation, and diarrhea. Gastroenterol Clin North Am. 2016; 45(2): 267-83. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.005.
- Callaway LK, McIntyre HD, Barrett HL, Foxcroft K, Tremellen A, Lingwood BE, et al. Probiotics for the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women: findings from the SPRING double-blind randomized controlled trial. Diabetes Care. 2019; 42(3): 364-371. doi: 10.2337/dc18-2248.
- Davidson SJ, Barrett HL, Price SA, Callaway LK, Dekker Nitert M. Probiotics for preventing gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 4(4): CD009951. doi: 10.1002/14651858.CD009951.pub3.
- Doron S, Snydman DR. Risk and safety of probiotics. Clin Infect Dis. 2015; 60 Suppl 2(Suppl 2): S129-34. doi: 10.1093/cid/civ085.
- Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martín V, Rodríguez JM. Prevention of infectious mastitis by oral administration of Lactobacillus salivarius PS2 during late pregnancy. Clin Infect Dis. 2016; 62(5): 568-73. doi: 10.1093/cid/civ974.
- 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. doi: 10.3390/nu13010162.
- 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(2): 362. doi: 10.3390/nu15020362.
- Ho M, Chang YY, Chang WC, Lin HC, Wang MH, Lin WC, Chiu TH. Oral Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 to reduce Group B Streptococcus colonization in pregnant women: A randomized controlled trial. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016; 55(4): 515-8. doi: 10.1016/j.tjog.2016.06.003.
- Jamilian M, Bahmani F, Vahedpoor Z, Salmani A, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, et al. Effects of probiotic supplementation on metabolic status in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Iran Med. 2016; 19(10): 687-92.
- 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(9): 1933. doi: 10.3390/microorganisms9091933.
- Korpela K, Salonen A, Vepsäläinen O, Suomalainen M, Kolmeder C, Varjosalo M, et al. Probiotic supplementation restores normal microbiota composition and function in antibiotic-treated and in caesarean-born infants. Microbiome. 2018; 6(1): 182. doi: 10.1186/s40168-018-0567-4.
- Lindsay KL, Kennelly M, Culliton M, Smith T, Maguire OC, Shanahan F, et al. Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial (Probiotics in Pregnancy Study). Am J Clin Nutr. 2014; 99(6): 1432-9. doi: 10.3945/ajcn.113.079723.
- Martín V, Cárdenas N, Ocaña S, Marín M, Arroyo R, Beltrán D, et al. Rectal and vaginal eradication of Streptococcus agalactiae (GBS) in pregnant women by using Lactobacillus salivarius CECT 9145, a target-specific probiotic strain. Nutrients. 2019; 11(4): 810. doi: 10.3390/nu11040810.
- Mirghafourvand M, Homayouni Rad A, Mohammad Alizadeh Charandabi S, Fardiazar Z, Shokri K. The effect of probiotic yogurt on constipation in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. Iran Red Crescent Med J. 2016; 18(11): e39870. doi: 10.5812/ircmj.39870.
- Okesene-Gafa KAM, Li M, McKinlay CJD, Taylor RS, Rush EC, Wall CR, et al. Effect of antenatal dietary interventions in maternal obesity on pregnancy weight-gain and birthweight: Healthy Mums and Babies (HUMBA) randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 2019; 221(2): 152.e1-152.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2019.03.003.
- Pellonperä O, Mokkala K, Houttu N, Vahlberg T, Koivuniemi E, Tertti K, et al. Efficacy of fish oil and/or probiotic intervention on the incidence of gestational diabetes mellitus in an at-risk group of overweight and obese women: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Diabetes Care. 2019; 42(6): 1009-17. doi: 10.2337/dc18-2591.
- Sheyholislami H, Connor KL. Are probiotics and prebiotics safe for use during pregnancy and lactation? A systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2021; 13(7): 2382. doi: 10.3390/nu13072382.
- Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JMD, Barthow C, Murphy R, et al; Probiotic in Pregnancy Study Group. Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. EBioMedicine. 2017; 24: 159-65. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.09.013.
- Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, Abels PR, Maude RM, Stone PR, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. Br J Nutr. 2017; 117(6): 804-13. doi: 10.1017/S0007114517000289.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Gastroenterología pediátrica

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Microbiota y enfermedad inflamatoria intestinal

María Guembe

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM). Madrid.

Correspondencia: maria.guembe@iisgm.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):75-78

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se considera una condición inflamatoria heterogénea crónica y recidivante del tracto gastrointestinal, con una etiología desconocida y un curso clínico impredecible. Aunque los factores etiológicos específicos en el desarrollo de la EII aún no se han dilucidado por completo, la evidencia actual apunta a un origen multifactorial, que incluye antecedentes genéticos predisponentes, defectos en las respuestas inmunitarias locales y sistémicas, la composición de la microbiota intestinal y el ambiente externo.

Introducción

La **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII), que incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), se considera una condición inflamatoria heterogénea crónica y recidivante del tracto gastrointestinal (GI), con una etiología desconocida y un curso clínico impredecible[1]. Los episodios de brote de EII generalmente se caracterizan por dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal, fiebre y pérdida de peso[2]. Aunque los factores etiológicos específicos en el desarrollo de la EII aún no se han dilucidado por completo, la evidencia actual apunta a un origen **multifactorial**, que incluye antecedentes genéticos predisponentes, defectos en las respuestas inmunitarias locales y sistémicas, la composición de la microbiota intestinal y el ambiente externo[3]. Hipótesis que son igualmente aplicables a pacientes pediátricos y a adultos[4-6]. No obstante, en **niños**, la composición de la microbiota intestinal durante los primeros años de vida es enormemente variable, dinámica y está influenciada tanto por factores pre como post-natales, así como condiciones de la madre durante el embarazo, parto y lactancia[7,8].

Aunque la aparición de brotes de enfermedad en la EII puede deberse al propio agravamiento de la enfermedad, se ha establecido que una **infección bacteriana** con organismos patógenos tiene un papel fundamental en el deterioro y la exacerbación de la EII[9]. Además, discriminar entre exacerbaciones de la enfermedad e infecciones entéricas en pacientes con EII suele ser problemático debido a las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio similares[9].

En cuanto al papel del ***biofilm***, se conoce que existe una asociación entre la presencia de *biofilm* bacteriano intestinal y la respuesta inmunitaria de la mucosa GI, lo cual parece estar implicado en la presencia de la EII[10]. Asimismo, se ha evidenciado que existen interacciones sinérgicas entre el *biofilm* de las especies presentes en la microbiota intestinal[11]. Por otro lado, en modelos *in vitro* dirigidos al estudio de la fibrosis quística se ha visto que la **calprotectina** fecal favorece la interacción entre *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, lo cual pudiera estar igualmente mediado en mucosa gastrointestinal[12].

En relación con determinadas especies que pueden tener un papel determinante en el desarrollo o agravamiento de la EII, es ***Clostridium difficile*** el que parece estar mayormente asociado con la EII, en concreto, cuando se produce la infección por *C. difficile* (ICD). Se ha demostrado que pacientes con EII parecen tener mayor riesgo de adquirir ICD, una peor evolución y mayores tasas de recurrencia[13]. Sin embargo, a pesar de ello, nuestra comprensión de la rela-

ción entre EII y ICD es confusa y continúa evolucionando. Recientemente, se ha demostrado, incluso, que el *biofilm* de bacterias de la mucosa intestinal interactúa con *C. difficile* aumentando su capacidad de colonización y de producción de *biofilm*[14], pero no está claro cómo estas dos condiciones relacionadas con la disbiosis interactúan entre sí, y si existe una relación causa-consecuencia *versus* concurrencia.

Asimismo, dentro de la población **pediátrica**, se ha visto que los pacientes con enfermedades que requieren tratamientos inmunsopresores, como son los pacientes con EII, por un lado, tienen una peor respuesta a la administración de vacunas y, a su vez, tienen que estar bien protegidos, dado que son más vulnerables a presentar infecciones y que estas cursen con mayor morbilidad. Es, por ello, necesario profundizar en la **respuesta vacunal** e inmunitaria de los pacientes con EII y cómo la composición de la microbiota intestinal puede jugar un papel regulador en ello[15].

Microbioma y EII

El concepto de **microbioma** incluye a todo el conjunto de microorganismos, sus genes y los metabolitos que producen, así como aquellos elementos genéticos móviles, tales como bacteriófagos, virus y ADN extracelular. Sin embargo, la **microbiota** se considera el conjunto de microorganismos vivos que residen en un nicho específico, incluyéndose bacterias, virus, hongos, protozoos y arqueas[16].

En condiciones normales, los microorganismos intestinales mantienen una relación mutuamente beneficiosa con los humanos a los que colonizan, desempeñando un papel esencial en el mantenimiento de la salud mediante la metabolización de componentes de la dieta, la producción de componentes esenciales, como la vitamina K y ácidos grasos de cadena corta, y colaborando en el desarrollo y funcionamiento del sistema inmunitario[17].

Se considera que la presencia de **disbiosis** intestinal es uno de los desencadenantes de la respuesta inmune inadecuada en el desarrollo de la EII[18]. Esta disbiosis intestinal está caracterizada por un aumento del número de bacterias asociadas a la mucosa y una reducción de la biodiversidad general.

La composición de la microbiota es variable, dependiendo de diferentes factores como la genética, etnia, factores ambientales, hábitos dietéticos y estilo de vida. Sin embargo, se han observado diferencias en la composición de la microbiota intestinal en miembros de la misma familia de pacientes con EII, incluso entre gemelos, lo que podría sugerir que la disbiosis intestinal en la EII está más asociada al estado de enfermedad que a factores genéticos o ambientales[19].

En adultos sanos, **Bacteroidetes y Firmicutes** son los filos más prevalentes. En la EII hay una disminución de las consideradas bacterias beneficiosas, como las del filo Firmicutes. Asimismo, se observa que miembros del filo Enterobacteriaceae, que incluye *Escherichia coli*, están aumentados en la EII y se cree que desempeñan un papel patógeno en el desarrollo de la enfermedad. Otros integrantes de la microbiota intestinal menos estudiados hasta la fecha son los hongos, los protozoos y los virus. Más allá de su composición, es importante considerar la funcionalidad del microbioma intestinal a través de la **expresión de proteínas y de las vías metabólicas**. La presencia o ausencia de determinadas bacterias puede ser estudiado mediante secuenciación de DNA, pero es la metatranscriptómica la que evalúa la funcionalidad del microbioma, es decir, determina si la información genética que podemos encontrar al analizar el microbioma se corresponde con la expresión genética a lo largo del tiempo[20]. De la misma manera, la disbiosis no produce una alteración exclusiva de los microorganismos intestinales, sino que también altera el metaboloma. Se cree que, mientras que la microbiota tiene un papel relevante en la patogenia de la enfermedad, la **inflamación crónica** a su vez promueve la disbiosis mediante la alteración metabólica y oxidativa del entorno intestinal[19]. Las **tres vías metabólicas** cruciales de la microbiota intestinal que se ven **alteradas** en la EII son: la producción de ácidos grasos de cadena corta, el metabolismo de los ácidos biliares y el metabolismo del triptófano[9].

La microbiota intestinal como biomarcador

El uso del microbioma como biomarcador puede ayudar en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EII. Un estudio en población pediátrica mostro que el análisis del microbioma podía ser utilizado como técnica no invasiva de diagnóstico para identificar pacientes con sospecha de EII y así seleccionar aquellos pacientes que eran sometidos a endoscopia para confirmación endoscópica e histológica[21].

Por otro lado, el uso de agentes biológicos como anti-TNF, anti-integrinas o anti-interleucinas produce modificaciones en la composición y funcionalidad del microbioma[22]. En general, se ha objetivado un aumento de la diversidad y una recuperación de la eubiosis intestinal tras la administración de anti-TNF en pacientes con EC, con aumentos relativos de microorganismos productores de ácidos grasos de cadena corta. Por lo que, estos cambios del microbioma se podrían utilizar como biomarcador predictor de respuesta al tratamiento en pacientes con EII, a pesar de que son necesarios estudios traslacionales para su aplicación en la práctica clínica. Asimismo, aquellos pacientes que permanecen en remisión a lo largo del tiempo, y a los que se les suspende el tratamiento anti TNF, tienen un aumento significativo de los filos Bacteriodetes y Firmicutes. Aunque hay menos evidencia científica con vedolizumab y ustekinumab, los resultados van en la misma dirección.

Biofilm intestinal

La microbiota intestinal está separada del sistema inmune de las mucosas por la barrera mucosa, la cual se compone de una sola capa de células epiteliales, una gruesa capa de moco y secreciones del huésped como péptidos antimicrobianos y

anticuerpos (inmunoglobulinas A solubles) que reconocen los antígenos microbianos luminales. El grado de proximidad a la capa de moco es un factor que determina la composición y función de las comunidades microbianas, lo que explica que la composición y los perfiles transcripcionales de la microbiota luminal y de la mucosa son distintos.

En un ambiente intestinal sin inflamación, las bacterias residentes forman *biofilms* constituidos por agregados bacterianos envueltos en componentes de la matriz extracelular. En situaciones patológicas, como EII o cáncer colorrectal, los agregados bacterianos asociados a la mucosa pueden penetrar en la capa interna de mucosa y adherirse a la interfaz epitelial, permitiendo una interacción más directa con las células epiteliales e inmunitarias[10]. La proximidad de los componentes de los *biofims* a la pared epitelial permite que modulen la inmunidad de la mucosa, y esto podría explicar la patogénesis de EII. Asimismo, se ha evidenciado que existen interacciones sinérgicas entre el *biofilm* de las especies presentes en la microbiota intestinal[11].

Por otro lado, estudios *in vitro* dirigidos al estudio de la fibrosis quística han demostrado que la calprotectina fecal favorece la interacción entre *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, ya que reprime la expresión de genes de *P. aeruginosa* responsables de la producción de factores anti estafilocócicos, lo cual pudiera estar igualmente mediado en mucosa gastrointestinal[12].

Recientemente, el propio *biofilm* de bacterias de la mucosa intestinal se ha visto que está implicado en la capacidad de colonización y de producción de biofilm de *C. difficile*, pero no está claro cómo estas dos condiciones relacionadas con la disbiosis interactúan entre sí, y si existe una relación causa-consecuencia *versus* concurrencia[23].

Otras infecciones bacterianas presentes en la enfermedad inflamatoria intestinal

Dado que existen más de 100.000 millones de bacterias en el tracto gastrointestinal, es difícil analizar la implicación de cada de una de ellas en la patogenia de la EII. Por lo que no se ha identificado un microorganismo causante de la EII, pero hay diversos estudios que tratan de analizar la implicación de diferentes bacterias como *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *C. difficile*, *Helicobacter* spp., *Campylobacter* spp. y bacterias comensales funcionalmente alteradas como *E coli* invasiva adherente (adherent-invasive *E coli* - AIEC) o *Bacteroides fragilis* enterotoxigénica[24].

Sin embargo, cabe recalcar la infección por *C. difficile* (ICD) ya que es una causa frecuente de diarrea nosocomial y se asocia a una importante morbilidad y mortalidad[25]. Debido a que los síntomas de la ICD son similares a los de un brote de EII, se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial, para poder realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado. *C. difficile* es una bacteria anaerobia, formadora de esporas, Gram-positiva, causante de colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos. La infección comprende un espectro de manifestaciones clínicas que van desde portadores asintomáticos o con síntomas leves hasta las afecciones potencialmente mortales. Las esporas se transmiten por vía fecal-oral y el uso de antibióticos afecta a la composición de la microbiota intestinal, creando un entorno favorable para la colonización de *C. difficile*. Los factores de virulencia responsables del daño de la mucosa intestinal son dos monoglucosiltransferasas, la enterotoxina A (TcdA) y la citotoxina B (TcdB), liberadas por las cepas toxigénicas de *C. difficile*. La toxina A y la toxina B se unen a un receptor específico en las células epiteliales del colon y afectan a la integridad de la barrera intestinal mediante la alteración de las uniones estrechas[26]. En pacientes con EII existe un riesgo aumentado de ICD, incluso en ausencia de los clásicos factores de riesgo como la hospitalización reciente. La afectación colónica de la enfermedad, el uso de agentes biológicos y el tratamiento con antibióticos parecen estar asociados con un mayor riesgo de ICD[27]. Se recomienda el diagnóstico de laboratorio en pacientes sintomáticos. Consiste en la detección de toxinas en una muestra de heces líquidas. La primera línea de tratamiento en la CDI, más allá de la administración de tratamiento de soporte con líquidos intravenosos y reposición de electrolitos, consiste en vancomicina oral (125 mg 4 veces al día durante 10 días). Asimismo, la fidaxomicina (200 mg dos veces al día durante 10 días) es una alternativa útil para el tratamiento de un episodio inicial de CDI. Sin embargo, el tratamiento con metronidazol oral (500 mg 3 veces al día durante 10 días) ha demostrado producir peor respuesta terapéutica. En la enfermedad grave, complicada y fulminante, se puede combinar el tratamiento con vancomicina oral 500 mg 4 veces al día y enemas con 500 mg de vancomicina cada 6 horas, junto con metronidazol intravenoso. Como alternativa, el trasplante de microbiota fecal (TMF) se utiliza con éxito en pacientes con colitis recurrente asociada a *C. difficile*. Dicha estrategia consiste en la infusión de heces de un donante sano en el tracto gastrointestinal de pacientes con enfermedades relacionadas con la disbiosis intestinal para inducir efectos terapéuticos[28]. Su aplicacion en pacientes con EII se lleva estudiando de forma intensiva en la última decada y hay evidencia científica de mejoría clínica y endoscópica en pacientes con EII. Una reciente revisión sistemática observó que el TMF puede aumentar la proporción de personas con CU activa que logran la remisión clínica y endoscópica. Sin embargo, no hay datos robustos sobre el mantenimiento de la remisión a largo plazo[29].

Asimismo, uno de los mayores problemas a la hora de comparar los resultados de los diferentes estudios es la heterogeneidad en la metodología utilizada para el procedimiento (selección y recogida de las heces del donante, procesamiento, tipo de administración del trasplante o número de administraciones). Se acaba de publicar un consenso internacional con recomendaciones precisas para la evaluación, la gestión

y el tratamiento de la EII mediante TMF basadas en la evidencia disponible hasta el momento. Las directrices de este panel de expertos tiene como objetivo avanzar hacia prácticas estandarizadas y obtener información más homogénea y fiable en próximos estudios[30].

Conclusiones

La inflamación intestinal crónica presente en la EII produce cambios en el microbioma intestinal y, a su vez, estas modificaciones favorecen el desarrollo de una microbiota proinflamatoria que probablemente contribuye a la cronicidad y gravedad de la EII.

El estudio del **microbioma intestinal** puede ayudar en la identificación de nuevas dianas diagnósticas y terapéuticas en la EII. Las alteraciones de la microbiota intestinal en la EII podrían utilizarse como **biomarcadores** en el diagnóstico, en la predicción de evolución de la enfermedad o en la predicción de respuesta al tratamiento.

Bibliografía

1. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. J Gastroenterol. 2021; 56(6): 489-526.
2. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2020; 158(5): 1450-61.
3. Attauabi M, Madsen GR, Bendtsen F, Wewer AV, Wilkens R. Influence of genetics, immunity and the microbiome on the prognosis of inflammatory bowel disease (IBD Prognosis Study): the protocol for a Copenhagen IBD Inception Cohort Study. BMJ Open. 2022; 12(6): e055779.
4. Knoll RL, Forslund K, Kultima JR, Meyer CU, Kullmer U, Sunagawa S, et al. Gut microbiota differs between children with Inflammatory Bowel Disease and healthy siblings in taxonomic and functional composition: a metagenomic analysis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2017; 312(4): G327-39.
5. Putignani L, Oliva S, Isoldi S, Del Chierico F, Carissimi C, Laudadio I, et al. Fecal and mucosal microbiota profiling in pediatric inflammatory bowel diseases. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021; 33(11): 1376-86.
6. Zuo W, Wang B, Bai X, Luan Y, Fan Y. 16S rRNA and metagenomic shotgun sequencing data revealed consistent patterns of gut microbiome signature in pediatric ulcerative colitis. Sci Rep. 2022; 12(1): 6421.
7. George S, Aguilera X, Gallardo P, Farfán M, Lucero Y, Torres JP, et al. Bacterial gut microbiota and infections during early childhood. Fronti Microbiol. 2021; 12: 793050.
8. Saeed NK, Al-Beltagi M, Bediwy AS, El-Sawaf Y, Toema O. Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. World J Gastroenterol. 2022; 28(18): 1875-901.
9. Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020; 17(4): 223-37.
10. Ellermann M, Sartor RB. Intestinal bacterial biofilms modulate mucosal immune responses. J Immunol Sci. 2018; 2(2): 13-8.
11. Sadiq FA, Wenwei L, Heyndrickx M, Flint S, Wei C. Synergistic interactions prevail in multispecies biofilms formed by the human gut microbiota on mucin. FEMS Microbiol Ecol. 2021; 97(8): fiab096.
12. Baishya J, Everett JA, Chazin WJ, Rumbaugh KP, Wakeman CA. The innate immune protein calprotectin interacts with and encases biofilm communities of Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 898796.
13. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Raz R, Saliba W. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. World J Gastroenterol. 2013; 19(43): 7577-85.
14. Lobakova E, Engevik MA, Danhof HA, Auchtung J, Endres BT, Ruan W, et al. Fusobacteriumnucleatum adheres to Clostridioides difficile via the RadD adhesin to enhance biofilm formation in intestinal mucus. Gastroenterology. 2021; 160(4): 1301-14.e8.
15. Kastl A, Weaver KN, Zhang X, Strople JA, Adler J, Dubinsky MC, et al. Humoral immune response and safety of SARS-CoV-2 vaccination in pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2023; 118(1): 129-37.
16. Wu R, Xiong R, Li Y, Chen J, Yan R. Gut microbiome, metabolome, host immunity associated with inflammatory bowel disease and intervention of fecal microbiota transplantation. J Autoimmun. 2023; 141: 103062.
17. Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. N Eng J Med. 2020; 383(27): 2652-64.
18. Pittayanon R, Lau JT, Leontiadis GI, Tse F, Yuan Y, Surette M, et al. Differences in gut microbiota in patients with vs without inflammatory bowel diseases: A systematic review. Gastroenterology. 2020; 158(4): 930-46.e1.
19. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; 14(10): 573-84.
20. Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota: Beyond metagenomics, metatranscriptomics illuminates microbiome functionality in IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 15(4): 193-4.
21. Papa E, Docktor M, Smillie C, Weber S, Preheim SP, Gevers D, et al. Non-invasive mapping of the gastrointestinal microbiota identifies children with inflammatory bowel disease. PloS One. 2012; 7(6): e39242.
22. Estevinho MM, Rocha C, Correia L, Lago P, Ministro P, Portela F, et al. Features of fecal and colon microbiomes associate with responses to biologic therapies for inflammatory bowel diseases: A systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(5): 1054-69.
23. Engevik MA, Danhof HA, Auchtung J, Endres BT, Ruan W, Bassères E, et al. Fusobacteriumnucleatum adheres to Clostridioides difficile via the RadD adhesin to enhance biofilm formation in intestinal mucus. Gastroenterology. 2021; 160(4): 1301-14.e8.
24. Lobatón T, Domènech E. Bacterial intestinal superinfections in inflammatory bowel diseases beyond Clostridum difficile. Inflamm Bowel Dis. 2016; 22(7): 1755-62.
25. Tariq R, Law CCY, Khanna S, Murthy S, McCurdy JD. The impact of Clostridium difficile infection on mortality in patients with inflammatory bowel disease: A Systematic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2019; 53(2): 127-33.
26. Boeriu A, Roman A, Fofiu C. The current knowledge on Clostridioides difficile infection in patients with inflammatory bowel diseases. Pathogens. 2022; 11(7): 819.
27. Balram B, Battat R, Al-Khoury A, D'Aoust J, Afif W, Bitton A, et al. Risk factors associated with Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis. 2019; 13(1): 27-38.
28. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Eng J Med. 2013; 368(5): 407-15.
29. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 11(11): Cd012774.
30. Lopetuso LR, Deleu S, Godny L, Petito V, Puca P, Facciotti F, et al. The first international Rome consensus conference on gut microbiota and faecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. Gut. 2023; 72(9): 1642-50.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Gastroenterología pediátrica

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Evidencia científica sobre el empleo de probióticos en Gastroenterología Pediátrica. Guías de Práctica clínica

Juan J. Díaz Martín

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Correspondencia: juanjo.diazmartin@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):79-82

Introducción

El uso de probióticos en población infantil presenta un crecimiento paralelo al de su uso en población adulta. Dentro de las múltiples circunstancias en las que los probióticos han demostrado algún tipo de utilidad, las indicaciones de causa gastrointestinal siempre han tenido un papel destacado. La ingente cantidad de trabajos publicados (por encima de 1.500 ensayos clínicos) no ha parado de crecer, lo que ha permitido que se publiquen guías de práctica clínica, elaboradas con metodología basada en evidencias, que permiten al clínico la toma de decisiones basadas en las mismas. Dos de las principales Sociedades científicas en cuyo campo de actuación se enmarcan ambos, probióticos y patología gastrointestinal, como son la European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, (ESPGHAN)[1] y la World Gastroenterology Organisation (WGO)[2] han publicado este año sendas guías sobre el uso de probióticos en patología digestiva en niños, cuyas recomendaciones han supuesto algún cambio significativo respecto de documentos anteriores.

A lo largo de los siguientes apartados revisaremos las recomendaciones de dichas guías sobre el uso de probióticos en gastroenterología pediátrica.

Probióticos

De acuerdo con la definición actual, se denomina probióticos a aquellos microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio de salud al huésped[3]. Bajo este paraguas se incluyen no solo bifidobacterias o lactobacilos, sino también otras bacterias lácticas e incluso levaduras. En los últimos años, los estudios sobre la microbiota intestinal han permitido identificar nuevos microorganismos que se han incorporado a la terapéutica humana. Se trata de los denominados probióticos de próxima generación ("*next generation probiotics"* o NGP), incluidos dentro del concepto de probiótico con un ligero matiz. Se trataría de microorganismos vivos identificados a partir de análisis comparativos de microbiota que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped[4]. Bacterias como *Akkermansia muciniphila* ATCCBAA-835 o *Faecalibacterium prausnitzii* ATCC 27766 entrarían dentro de este grupo[5].

Es interesante también destacar, que a pesar de la gran cantidad de años en que los clínicos hemos utilizado una nomenclatura concreta para los probióticos del género lactobacillus, estos han sido reclasificados en 25 géneros, 23 de los cuales son nuevos. Esto supone que algunos probióticos ampliamente utilizados como *Lactobacillus rhamnosus* GG o *Lactobacillus reuteri* hayan cambiado de nombre, pasando a denominarse *Lacticaseibacillus rhamnosus* y *Limosilactobacillus reuteri* respectivamente. Por el contrario otros probióticos como *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* o *Lactobacillus acidophilus*, no han sufrido dichos cambios[6].

Patologías digestivas susceptibles de tratamiento con probióticos

Existen múltiples enfermedades digestivas y nutricionales en las que se ha estudiado el uso de probióticos, bien como tratamiento principal o como tratamiento adyuvante (Tabla 1).

Tabla 1. Patologías en las que se ha valorado el uso de probióticos

- Diarrea aguda
- Diarrea asociada a antibióticos
- Diarrea asociada a *C. difficile*
- Diarrea del viajero
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Intolerancia a la lactosa
- EII/pouchitis
- Enterocolitis necrotizante
- Enteritis por QT
- Estreñimiento funcional
- Síndrome de intestino irritable
- Cólico del lactante
- *Helicobacter pylori*
- Encefalopatía hepática
- Esteatohepatitis no alcohólica
- Pancreatitis
- Hipercolesterolemia
- Inducción de tolerancia temprana en APLV

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; QT: quimioterapia; APLV: alergia a proteínas de leche de vaca.

Recomendaciones. Guías de práctica clínica

Dos importantes sociedades científicas de ámbito internacional (ESPGHAN y WGO) has publicado recientemente sendas guías de recomendaciones para el uso de probióticos en patología digestiva infantil. Ambas guías están elaboradas con metodología científica similar, aunque son destacables algunas diferencias entre ambas. Para que se pueda establecer una recomendación sobre un probiótico determinado, las guías ESPGHAN exigen la existencia de al menos dos ensayos clínicos aleatorizados, mientras que el nivel de exigencia de la WGO es algo menor, ya que considera suficiente la existencia de al menos un ensayo clínico aleatorizado bien diseñado para poder emitir una recomendación.

Otra diferencia se basa en la manera de valorar la evidencia. Mientras que ESPGHAN se basa en un sistema GRADE de valoración de la certeza de la evidencia en 4 niveles (elevada, moderada, baja y muy baja), la WGO se basa en la clasificación de Oxford de los niveles de evidencia (desde el nivel 1 correspondiente a revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, hasta un nivel 5).

Por último, mientras que en el documento de la WGO solo se indican aquellas patologías para las que existen recomendaciones positivas relativas al uso de probióticos en población infantil, en el documento ESPGHAN se indican además enfermedades para las que no hay recomendaciones robustas y para las que hay recomendaciones negativas.

En los siguientes apartados realizaremos una somera revisión de los aspectos más destacados y/o novedosos de las mismas. La descripción exhaustiva de los contenidos de las guías excede las posibilidades de este resumen, por lo que se recomienda acudir a las fuentes originales para su consulta.

1. Diarrea aguda

La diarrea aguda es probablemente la principal indicación para el uso de probióticos en pediatría. Las dos guías coinciden en las cepas de probióticos sobre los que establecen una recomendación positiva. Se trata concretamente de: *S. boulardii* CNCM I-745, *L. rhamnossus* GG ATCC 53103, *L. reuteri* DSM 17938 y de la asociación *L. rhamnossus* 19070-2 con *L. reuteri* DSM 12246. En la tabla 2 se indican las dosis recomendadas y la duración de dichos tratamientos. La única diferencia entre las guías para esta indicación radica en el nivel de evidencia asignado. Las guías de la WGO les asigna un nivel de evidencia 1, mientras que las guías ESPGHAN les otorgan un grado de recomendación débil[1,2].

Dadas las diferencias metodológicas antes comentadas, las guías de la WGO incluyen dentro de sus recomendaciones determinados probióticos con nivel 3 de evidencia (basadas en un único ensayo clínico aleatorizado). Dentro de este grupo se incluyen entre otros las cepas de *L. rhamnosus*

Tabla 2. Indicaciones de probióticos en gastroenteritis aguda.

Probiótico	Dosis	Duración
S. boulardii CNCM I-745	250-750 mg/día	5-7 días
L. rhamnossus GG ATCC 53103	10^{10} cfu/día	5-7 días
L. reuteri DSM 17938	10^{8} a 4 x 10^{8} cfu/día	5 días
L. rhamnossus 19070-2 con *L. reuteri* DSM 12246	2 x 10^{10} cfu para cada cepa	5 días

cfu: unidades formadoras de colonias.

573L/1; 573L/2; 573L/3, la asociación de I Bi-07, *L. rhamnosus* HN001, y *L. acidophilus* NCFM y los simbióticos: *B. lactis* B94 asociado a inulina y L. *paracasei* B21060, asociado a arabinogalactano, y xilooligosacáridos.

Por otro lado, las guías ESPGHAN establecen una recomendación negativa desaconsejando el uso de determinados probióticos, debido a su ausencia de eficacia para esta indicación. Se trata de la asociación de *L. helveticus* R0052 con *L. rhamnossus* R0011 y las cepas de *Bacillus clausii* intrínsecamente resistentes a cloranfenicol (O/C), neomicina y estreotomicina (SIN), novobiocina y rifampicina (N/R) y tetraciclina (T).

2. Otras enfermedades diarreicas

Nuevamente las guías coinciden en la misma recomendación de *S. boulardii* CNCM I-745 y de *L. rhamnossus* GG ATCC 53103, para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos. En las guías ESPGHAN se indica expresamente que si se considera el uso de estos probióticos en esta indicación debido a la existencia de factores de riesgo como necesidad de hospitalización, comorbilidades, episodios previos de diarrea asociada a antibióticos, etc., estos deben ser utilizados simultáneamente con los antibióticos.

De la misma manera, se recomienda el uso de *L. rhamnossus* GG ATCC 53103 para la prevención de la diarrea nosocomial. Adicionalmente ESPGHAN desaconseja el uso de *L. reuteri* DSM 17938 para esta indicación por falta de eficacia[1,2].

A la hora de efectuar recomendaciones sobre el uso de probióticos en la prevención de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérmino, nuevamente encontramos pequeñas diferencias entre las guías. Ambas recomiendan positivamente el uso de *L. rhamnossus* GG ATCC 53103 y la combinación de tres probióticos: *B. infantis* BB02, *B. lactis* BB-12 y *Str. termophilus* TH-4. Sin embargo, mientras que el uso de *L. reuteri* ATCC 55730 o DSM 17938, es recomendado por la WGO, ESPGHAN no hace ninguna recomendación a favor o en contra por evidencia insuficiente. Las guías ESPGHAN además desaconsejan usar *B. breve* BBG-001 y *S. boulardii* debido a la ausencia de eficacia demostrada en esta indicación.

3. Infección por Helicobacter pylori

Aunque ambas guías recomiendan el uso de *S. boulardii* CNCM I-745[1,2] como tratamiento adyuvante para mejorar las tasas de erradicación de *H. pylori*, curiosamente, las guías ESPGHAN actuales de tratamiento de dicho patógeno indican que su uso de forma rutinaria no está apoyado por la evidencia existente, si bien es importante destacar que estas recomendaciones están vigentes desde el año 2017[7].

4. Trastornos digestivos funcionales

Existe acuerdo en las guías[1,2] para la recomendación del uso de probióticos para el tratamiento de alguno de los principales motivos de consulta tanto en atención primaria como en las consultas especializadas de gastroenterología infantil. Dos probióticos han demostrado eficacia en el tratamiento del cólico del lactante: *L. reuteri* DSM 17938 y *B. lactis* BB12. Ambos consiguen reducir significativamente el tiempo de llanto en lactantes alimentados al pecho, siendo sus efectos menos evidentes en lactantes alimentados con leche de fórmula.

Del mismo modo, dos probióticos son recomendados en ambas guías con el fin de reducir la intensidad y la frecuencia del dolor en cuadros de dolor abdominal funcional: *L. reuteri* DSM 17938 *y L. rhamnossus* GG ATCC 53103.

Sin embargo, a la hora de valorar el papel de los probióticos en la prevención del cólico del lactante, nuevamente se aprecia una discrepancia notable entre las guías. Por un lado la WGO recomienda el uso de *L. reuteri* DSM 17938 durante 90 días a una dosis de 10^8 cfu/día para reducir el tiempo de llanto en lactantes amamantados y alimentados con leche de fórmula, mientras que para la misma indicación, ESPGHAN indica que no se puede establecer ninguna recomendación ni a favor ni en contra.

5. Otras indicaciones

Al igual que sucede con la prevención del cólico del lactante, ESPGHAN señala que no se pueden establecer recomendaciones a favor o en contra del uso de probióticos en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano y pancreatitis[1].

En este punto se vuelve a demostrar una diferencia en el contenido de ambos documentos. Concretamente, la WGO recomienda el uso de una mezcla de 8 probióticos (*L. paracasei* DSM 24733, *L. plantarum* DSM 24730, *L. acidophilus* DSM 24735, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM 24734, *B. longum* DSM 24736, *B. infantis* DSM 24737, *B. breve* DSM 24732, y *S. thermophilus* DSM 247), y de *Escherichia coli* Nissle 1917 como adyuvantes en el tratamiento de colitis ulcerosa o para aquellos pacientes intolerantes a los derivados 5-ASA[2]. Esta recomendación coincide también con las recomendaciones de tratamiento de colitis ulcerosa de la propia ESPGHAN del año 2018[8].

A pesar de existir numerosos estudios sobre el tema, no se recomienda el uso de ningún probiótico para el tratamiento del estreñimiento funcional, ya sea como terapia única o como tratamiento adyuvante[1].

6. Futuras indicaciones

Como se ha comentado anteriormente, se están incorporando probióticos de nueva generación con nuevas dianas terapéuticas. Si bien aún es pronto para poder efectuar cualquier tipo de recomendación, existen resultados prometedores de *Akkermansia muciniphila* ATCCBAA-835 en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad, de *Faeca-*

libacterium prausnitzii ATCC 27766 en el tratamiento de colitis crónica grave y de *Roseburia intestinalis* DSMZ-14610 en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, entre otros[9].

Conclusiones

En resumen, los probióticos se utilizan ampliamente en la salud humana desde principios del siglo XX. Existen múltiples evidencias sobre su uso en gastroenterología pediátrica, aunque es necesario tener en cuenta que solo probióticos específicos, a dosis adecuadas y durante un tiempo determinado, deben usarse en una población concreta para el tratamiento o prevención de enfermedades específicas. A pesar de que existe un importante nivel de acuerdo entre las recomendaciones de las guías de práctica clínica de las principales Sociedades científicas internacionales, existen diferencias que generan confusión y desconfianza entre los profesionales. La incorporación de nuevos probióticos y los estudios en marcha permitirán sin duda reforzar las recomendaciones actuales y aumentar las indicaciones en patología gastrointestinal pediátrica en el futuro.

Bibliografía

1. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: Position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023; 76(2): 232-247.
2. Directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología Probióticos y prebióticos. Febrero 2023. Disponible en: https://www.worldgastroenterology.org/ guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish
3. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 11(8): 506-14.
4. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. Nat Microbiol. 2017; 2: 17057.
5. Martín R, Langella P. Emerging health concepts in the probiotics field: Streamlining the definitions. Front Microbiol. 2019; 10: 1047.
6. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, et al. A taxonomic note on the genus Lactobacillus: Description of 23 novel genera, emended description of the genus Lactobacillus Beijerinck 1901, and union of Lactobacillaceae and Leuconostocaceae. Int J Syst Evol Microbiol. 2020; 70(4): 2782-858.
7. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al; ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the management of Helicobacter pylori in children and adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64(6): 991-1003.
8. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1: Ambulatory care-an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(2): 257-91.
9. Zhang H, Duan Y, Cai F, et al. Next-generation probiotics: Microflora intervention to human diseases. Biomed Res Int. 2022; 2022: 5633403.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Nuevos avances en investigación en microbiota

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

La transmisión interpersonal de la microbiota

Mireia Valles-Colomer

Grupo de Investigación en Microbioma. Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

Correspondencia: mireia.valles@upf.edu

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):83-84

Resumen

La microbiota es un componente integral del cuerpo humano y un factor determinante de nuestra salud (Asnicar *et al*., 2021; Falony *et al*., 2016). Sin embargo, y a diferencia del conocimiento epidemiológico que se ha acumulado sobre varios patógenos, todavía se sabe muy poco sobre cómo los microorganismos que conforman el microbioma intestinal se transmiten entre individuos y se propagan en las poblaciones. La colonización intestinal microbiana en los bebés se inicia por transmisión materna en el momento del nacimiento, mientras que la adquisición de cepas microbianas de fuentes no maternas y sobre todo por parte de los adultos todavía se está empezando a elucidar.

Recientemente hemos llevado a cabo un estudio sistemático de la transmisión del microbioma en humanos a gran escala, mediante el análisis del intercambio interpersonal de cepas de más de 800 especies bacterianas (Valles-Colomer, Blanco-Míguez, *et al*., 2023). Analizando más de 9.700 metagenomas humanos intestinales y orales en 21 países diferentes, detectamos un amplio intercambio de cepas bacterianas entre individuos (más de 10 millones de casos) con distintos patrones de transmisión de madre a hijo, intrafamiliar e intrapoblacional. Corroboramos que la transmisión del microbioma intestinal de madre a hijo es considerable y estable durante la infancia (tasa de transmisión alrededor del 50%) y sigue siendo detectable a edades más avanzadas. Aún así, otros individuos en contacto estrecho con el bebé también constituyen fuentes importantes de diversidad microbiana, sobre todo en los partos por cesárea (Dubois *et al.*, en revisión). En cambio, la transmisión del microbioma oral se produce en gran medida de forma horizontal y depende de la duración de la interacción interpersonal.

La transmisión microbiana entre individuos que viven en un mismo hogar es muy frecuente, con tasas medias del 12% y el 32% para los microbiomas intestinal y oral, y el tiempo transcurrido desde el inicio de la cohabitación afecta al intercambio de cepas más que la edad o la genética. Además, el intercambio de cepas bacterianas está estrechamente relacionado con las redes sociales. Finalmente, la transmisibilidad varía de especie a especie, propagándose más eficientemente a través de ciertos modos de transmisión, lo cual está asociado con fenotipos bacterianos relacionados con la capacidad de supervivencia fuera del huésped (Browne *et al*., 2017; Robinson *et al*., 2019).

El alcance de la transmisión interpersonal de la microbiota que detectamos demuestra la relevancia de este fenómeno en estudios sobre el microbioma humano, especialmente en aquellos sobre enfermedades no infecciosas asociadas al microbioma (Finlay *et al*., 2020). Mientras que en niños con neuroblastoma, un cáncer pediátrico, las alteraciones presentes en la composición del microbioma aparecen posteriormente a la colonización inicial por el microbioma materno (Valles-Colomer, Manghi, *et al*., 2023), en autismo la transmisión del microbioma tanto materno como paterno se ve reducida en comparación con hermanos neurotípicos (Manghi *et al.*, en revisión). Por último, estamos explorando la transmisión del microbioma entre animales y humanos como fuente alternativa de diversidad microbiana, adoptando una perspectiva de salud global.

En resumen, nuestros resultados muestran una amplia transmisión del microbioma entre humanos, así como entre humanos y otros animales. Esto refuerza la hipótesis de que varias enfermedades y condiciones que actualmente se consideran no transmisibles deberían reevaluarse, y que tener en cuenta la transmisibilidad y la estructura de las redes sociales podría mejorar el diseño de investigaciones futuras sobre el microbioma y de su manipulación para la mejora de la salud.

Bibliografía

– 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. Nature Med. 2021; 27(2): 321-32.
– Browne HP, Neville BA, Forster SC, Lawley TD. Transmission of the gut microbiota: spreading of health. Nat Rev Microbiol. 2017; 15(9): 531-43.
– Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. Science. 2016; 352(6285): 560-4.
– Finlay BB, CIFAR Humans, Microbiome. Are noncommunicable diseases communicable? Science. 2020; 367(6475): 250-1.
– Robinson CD, Bohannan BJ, Britton RA. Scales of persistence: transmission and the microbiome. Curr Opin Microbiol. 2019; 50: 42-9.
– Valles-Colomer M, Blanco-Míguez A, Manghi P, Asnicar F, Dubois L, Golzato D, et al. The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes. Nature. 2023; 614(7946): 125-35.
– Valles-Colomer M, Manghi P, Cumbo F, Masetti G, Armanini F, Asnicar F, et al. Neuroblastoma is associated with alterations in gut microbiome composition subsequent to maternal microbial seeding. EBioMedicine. 2023; 99: 104917.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Nuevos avances en investigación en microbiota

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

The effect of diet on the genetic adaptation of the gut keystone species

Tanja Dapa

Andalusian Center for Developmental Biology (CABD).Pablo de Olavide University/CSIC/Junta de Andalucía. Seville, Spain. Department of Molecular Biology and Biochemical Engineering. Pablo de Olavide University. Seville, Spain.

Correspondence: tdap@upo.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):85-87

Abstract

The human gut microbiota is made up of numerous different bacteria that are essential to the host's wellbeing. The composition of the gut microbiota and the host's health are greatly impacted by imbalances, which have also been connected to a number of systemic and intestinal illnesses. Gut microbiota imbalances in Western societies are frequently caused by changing from a low-fat and high-fiber/plant-polysaccharide diet to a high-saturated-fat and simple-carb diet, or the so-called "Western-style diet". At the levels of metabolome and microbiota composition the implications of this change are well-known[1-5]. However, it's becoming increasingly obvious that in order to fully understand the influence of the microbiota on the health of its host we need to go beyond our current understanding of species composition and try to identify the functional traits of the individuals that comprise this community and comprehend how these traits evolve over the course of the host's lifetime and across host generations.

Understanding the interactions between the microbiome and its host requires an understanding of the complexity of the gut microbiota at the species and strain levels, which makes studying bacteria at the inter- and intra-species levels crucial. Additionally, this ecosystem's functional diversity is further increased by changes in the host physiology and the environment's continuous shifts (*e.g.*, upon intake of varied diets, exposure to pharmacological therapies). During my talk at the "XV Workshop de la Sociedad Española de Microbiota Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP)" in Seville I will discuss how nutrition influences the evolution of gut commensal bacteria.

Despite the fact that it is crucial to understand how the gut microbiota and the host interact, there is still much to learn about the coevolution of the gut microbiota and the mammalian host. However, new insights are being acquired on within-host evolution of the members of the gut microbiota[6]. It seems likely that during the millions of years of host-microbiota coevolution all the advantageous evolutionary changes in bacteria would have already taken place, yet new research has shown that gut microbiota continues to evolve within its host on a relatively short timeline. The bacterial community of the gut microbiota is subject to constantly changing selective pressures from a variety of sources, including nutrition, geography, pharmacological treatments, and other factors. As a result, the microbial communities, even at the single species gene level, are significantly impacted by these changes. Research on the evolution of the human microbiome revealed that bacteria can be subject to neutral, long-term purifying, or adaptive selection[6]. Adaptive *de novo* mutations were identified in the bacterium *Bacteroides fragilis* by the combination of metagenomics and culture-based population genomics. These mutations appeared in 12 healthy individual human hosts[7]. Sixteen genes were found to exhibit parallel evolution (the independent development of comparable mutations), many of which were involved in the biosynthesis of cell envelopes and the use of polysaccharides. Public metagenomic data also showed that a common adaptive mutation of *B. fragilis* is regularly found in the gut microbiome of Western (but not Chinese) individuals, indicating that the evolution may be driven by regional or dietary variables[7].

Due to the diversity of the gut microbiota and the challenges of transmission between hosts it is especially difficult to evaluate the intraspecies evolutionary dynamics in humans. Thus, a simplified and controlled model to investigate the genetic diversity within species, as well as the environmental factors influencing the occurrence of *de novo* mutations, has emerged. Using mice as animal model have allowed us to determine some of the causes and rate of the commensal bacteria's evolutionary adaptation in the mammalian gut[6]. Studies exploring the evolution of a single gut species have demonstrated that adaptive evolution –a response to changes in the mouse gut environment– can happen as quickly as a few weeks or months[8-10]. The ecological component which directly influences bacterial evolution is microbiota composition, and by it, interspecies competition. In germ-free animals the evolution of *Escherichia coli* is more predictable across hosts, and the presence of only one additional microbiota member, *Blautia coccoides,* altered the gut metabolon and changed the course of evolution[11]. Other factors, which affect the evolutionary path of commensal gut bacteria, are the host's age (young *vs*. old mice)[12], host's immune status[13], and interactions between different bacterial species and kingdoms[14,15]. Remarkably, new studies have shown that also the environment in which gut bacteria colonizes affects their evolutionary trajectory[16]. In the gut of mice that are prone to autoimmune diseases, *Enterococcus galinarum*, a model gut pathobiont, differentiated into two distinct lineages: first lineage specialized in colonizing the luminal niche, and the second the mucosal niches[16]. The linage, which more effectively colonized the intestinal mucosal niche, also enhanced the capacity to evade immune system recognition and clearance. Moreover, this lineage has demonstrated a greater capacity for translocation and survival in the liver and within mesenteric lymph nodes, which heightens inflammation in the intestines and liver. This effect was also noted in *Lactobacillus reuteri*, indicating that the phenomena was not limited to a particular bacteria[16]. This seminal work illustrated how the short-term evolution of a particular species within the host can impact physiology through microbiota-mediated actions, which can lead to host disease.

Among all the different types of nutrients, glycans are the main source of energy storage. While the human body possesses only 17 distinct carbohydrate-active enzymes (CAZymes) for the breakdown of glycans, the gut microbiota encodes thousands of distinct CAZymes capable of fermenting glycans into digestible short-chain fatty acids that the host may ingest[17]. Thus, digestion of nutrients and the supply of energy from dietary polysaccharides to the host body constitute one of the most significant roles of the gut microbiota. Throughout its evolutionary history, the gut microbiota has demonstrated extraordinary plasticity in responding to new nutrients, as seen by its ability to break down polysaccharides from seaweed. *Bacteroides plebeius*, found in the feces of healthy Japanese people, was the first gut bacterium to be identified that included a glycoside hydrolase capable of cleaving porphyrin, a polysaccharide abundant in red algae belonging to the Porphyra species[18]. *B. plebeius* laterally obtained the glycoside hydrolase genes from the marine bacterium *Zobellia galactanivorans*[18]. The gut bacterium has evolved over long evolutionary periods to be able to break down polysaccharides specific to the Japanese diet, like porphyrin-rich nori (derived from Porphyra) that is used to wrap sushi[18]. Alterations in the food of the host can also favor mutations in the intestinal pathogens, which can have an impact on the course of an infection. In the early 2000s, the food industry widely added trehalose, a non-reducing disaccharide of glucose, to human meals as a preservative. The recent finding show that the major epidemic and hypervirulent *Clostridioides difficile* strain has mutations that allow it to better metabolize trehalose than other *C. difficile* strains, which lends strong support to the theory that the introduction of trehalose into diets was a significant factor in promoting the emergence and spread of epidemic *C. difficile* ribotypes[19].

However, food also plays a big part as a transient external environmental factor. We showed that the bacterium *Bacteroides thetaiotaomicron*, a prominent member of the human gut microbiota, can quickly adapt to the mouse gut by acquiring *de novo* mutations in as little as three months. Additionally, the bacterium can retain genetic markers from varying host dietary practices[10]. The bacteria not only became more capable at colonizing novel environments (a human isolate was examined in the mouse gut), but it acquired the ability to react differently to the diverse nutrients the mice were fed during the evolutionary experiment (*i*, constant diet rich in fiber and plant polysaccharide diet [Standard Diet - SD]; *ii*, constant diet rich in fat and simple sugars [Western Diet - WD]; *iii*, weekly alternation between the two diets [Alternation Diet - AD])[10]. The phenotype of certain gut bacteria, including *B. thetaiotaomicron*, which allows the microorganisms to consume host-derived glycans when the plant polysaccharides and fibers are not present in the diet[20,21], was enhanced when the mice were on WD[10]. The weekly changes between the two diets in the AD regimen caused these mutations to fluctuate, demonstrating genetic and phenotypic changes in response to food. Selective pressure had a bigger effect on the bacterium on AD, since the genetic diversity was higher after weekly shifts between the two diets, demonstrating that food switching causes polymorphism. Furthermore, a distinct genetic signature was created by the AD, since some of the mutations found during this regimen were absent in bacteria from the animals receiving constant SD or WD.

After examining the correlations between the gut metabolome and microbiota composition datasets and the evolution

of bacteria, we discovered that the metabolome had a greater influence on evolution than the microbiota composition. Additionally, the within-species mutational profiles were shown to be a potent dataset for dietary regimen prediction, suggesting that they have a strong potential as biomarkers of individual dietary differences. While metabolites do not exhibit a "memory" effect when subjected to dietary changes, mutations can be a more reliable biomarker since they leave a distinct imprint across all three diet regimes.

While it is indisputable that a change in diet induces changes in the composition of the microbiota and the metabolic milieu, our research indicates that evolutionary changes in these microorganisms may also increase some microbiota-dependent phenotypes, impacting host physiology.

References

1. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. Nat Rev Microbiol. 2019; 17(6): 383-90. doi: 10.1038/s41579-019-0191-8.
2. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism. Nature. 2016; 535(7610): 56-64. doi:10.1038/nature18846.
3. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our Microbial Self: The Deleterious Consequences of a Diet Deficient in Microbiota-Accessible Carbohydrates. Cell Metab. 2014; 20(5): 779-86. doi: 10.1016/J.CMET.2014.07.003.
4. Martens EC, Chiang HC, Gordon JI. Mucosal glycan foraging enhances fitness and transmission of a saccharolytic human gut bacterial symbiont. Cell Host Microbe. 2008; 4(5): 447-57. doi:10.1016/j.chom.2008.09.007.
5. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. Sci Transl Med. 2009; 1(6): 6ra14. doi: 10.1126/scitranslmed.3000322.
6. Dapa T, Wong DPGH, Vasquez KS, Xavier KB, Huang KC, Good BH. Within-host evolution of the gut microbiome. Curr Opin Microbiol. 2023; 71(102258): 1-10. doi: 10.1016/j.mib.2022.102258.
7. Zhao S, Lieberman TD, Poyet M, et al. Adaptive evolution within gut microbiomes of healthy people. Cell Host Microbe. 2019; 25(5): 656-67. doi: 10.1101/208009.
8. Barroso-Batista J, Sousa A, Lourenço M, et al. The first steps of adaptation of Escherichia coli to the gut are dominated by soft sweeps. Coop G, ed. PLoS Genet. 2014; 10(3): e1004182. doi: 10.1371/journal.pgen.1004182.
9. Vasquez KS, Willis L, Cira NJ, et al. Quantifying rapid bacterial evolution and transmission within the mouse intestine. Cell Host Microbe. 2021; 29(9): 1454-68.e4. doi: 10.1016/j.chom.2021.08.003.
10. Dapa T, Ramiro SR, Pedro MF, Gordo I, Xavier BK. Diet leaves a genetic signature in a keystone member of the gut microbiota. Cell Host Microbe. 2022; 30(2): 183-99. doi: https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.01.002.
11. Barroso-Batista J, Pedro MF, Sales-Dias J, et al. Specific eco-evolutionary contexts in the mouse gut reveal Escherichia coli metabolic versatility. Curr Biol. 2020; 30(6): 1049-62.e7. doi: 10.1016/j.cub.2020.01.050.
12. Barreto HC, Sousa A, Gordo I. The landscape of adaptive evolution of a gut commensal bacteria in aging mice. Curr Biol. 2020; 30(6): 1102-9.e5. doi: 10.1016/j.cub.2020.01.037.
13. Barroso-Batista J, Demengeot J, Gordo I. Adaptive immunity increases the pace and predictability of evolutionary change in commensal gut bacteria. Nat Commun. 2015; 6: 8945. doi: 10.1038/ncomms9945.
14. Frazão N, Sousa A, Lässig M, Gordo I. Horizontal gene transfer overrides mutation in Escherichia coli colonizing the mammalian gut. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019; 116(36): 17906-15. doi: 10.1073/pnas.1906958116.
15. Frazão N, Konrad A, Güleresi D, Lässig M, Gordo I. Two modes of evolution shape bacterial strain diversity in the gut for thousands of generations. Nat Commun. 2022; 13: 5604. doi: 10.1038/s41467-022-33412-8.
16. Yang Y, Nguyen M, Khetrapal V, et al. Within-host evolution of a gut pathobiont facilitates liver translocation. Nature. 2022; 607(7919): 563-70. doi: 10.1038/s41586-022-04949-x.
17. Kaoutari A El, Armougom F, Gordon JI, Raoult D, Henrissat B. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. Nat Rev Microbiol. 2013; 11(7): 497-504. doi: 10.1038/nrmicro3050.
18. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czjzek M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. Nature. 2010; 464(7290): 908-912. doi: 10.1038/nature08937.
19. Collins J, Robinson C, Danhof H, et al. Dietary trehalose enhances virulence of epidemic Clostridium difficile. Nature. 2018; 553(7688): 291-4. doi: 10.1038/nature25178.
20. Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, et al. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. Science. 2005; 307(5717): 1955-9. doi: 10.1126/science.1109051.
21. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. Cell. 2016; 167(5): 1339-53. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.043.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Microbiota y alergia. SEMiPyP-SEAIC

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Influencia de la microbiota intestinal en la respuesta alérgica

Pedro Ojeda

Alergólogo asistencial y Director. Clínica de Asma y Alergia Dres. Ojeda. Madrid.

Correspondencia: pedro.ojeda@clinicaojeda.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):88-91

Resumen

La microbiota intestinal ha emergido como un componente esencial para la salud humana, desempeñando un papel crítico en la regulación del sistema inmunitario y, por ende, en la manifestación de enfermedades alérgicas. Esta ponencia examina las distintas hipótesis que se han ido formulando, vinculando la interacción del cuerpo humano con la microbiota para explicar el aumento incesante de la prevalencia de las enfermedades alérgicas; se centrará en los estudios sobre el desarrollo del sistema inmunitario en ratones gnotobiontes; las interacciones entre la microbiota y el sistema inmunitario; y, finalmente, abordará los trabajos epidemiológicos que han estudiado los cambios en la microbiota en poblaciones alérgicas o con riesgo atópico.

Introducción

La microbiota intestinal, compuesta por trillones de microorganismos, desempeña un papel crucial en la homeostasis del organismo. Las investigaciones de los últimos 20 a 30 años están revelando la compleja interrelación entre la microbiota y el sistema inmunitario de la de piel y de las mucosas y su vinculación con diversas enfermedades inmunológicas, incluidas las alérgicas. Desde que, en 1989, el Dr. Peter Strachan formulara la hipótesis de la higiene en un intento de explicar el aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas que se viene observando desde la segunda mitad del siglo XX, la atención científica se ha ido centrando en cómo las variaciones en la exposición a distintos microorganismos pudieran estar modulando la regulación del sistema inmunitario, haciéndolo más proclive a la pérdida de las respuestas de tolerancia inmunológica.

Ratones gnotobiontes y tolerancia inmunológica

Los ratones gnotobiontes son modelos experimentales que se crían en condiciones controladas y libres de microorganismos, lo que permite investigar de manera precisa la influencia de la microbiota en la salud. En estos animales, se ha observado que la microbiota intestinal desempeña un papel esencial en el desarrollo del sistema inmunitario y que la adquisición de tolerancia a alimentos está muy comprometida en estos ratones. Además, la administración de alérgenos alimentarios (ovoalbúmina) a ratones sin microbiota induce respuestas alérgicas. Sin embargo, el restablecimiento de la microbiota intestinal en el periodo neonatal restablece la tolerancia a la ovoalbúmina, pero no en periodos posteriores. También es sabido que toxinas de bacterias patógenas, como *Escherichia coli*, pueden generar inflamación intestinal y pérdida de tolerancia inmunológica a los alimentos. La transferencia de microbiota humana a ratones gnotobiontes en la etapa neonatal les protege de la pérdida de tolerancia a alimentos inducida por toxinas de *E. coli*. Esto no se consigue, sin embargo, en la etapa adulta.

Los estudios han identificado diversas cepas bacterianas que parecen tener efectos beneficiosos sobre la inmunorregulación, pero la información específica sobre qué microor-

ganismos concretos son más eficaces puede variar según la investigación. Algunas cepas bacterianas que se han estudiado con interés incluyen diferentes miembros de los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Clostridium*, entre otros.

Microbiota y sistema Inmunitario

La relación simbiótica entre la microbiota y el sistema inmunitario es esencial para el desarrollo y la funcionalidad adecuada de ambos. La microbiota que coloniza las mucosas y la piel está compuesta por bacterias, virus, hongos y otros microorganismos. Todos estos microorganismos van a interactuar, de manera compleja, entre sí y con el sistema inmunitario del hospedador, fundamentalmente con el sistema inmunitario innato asociado a las mucosas (MALT) con la intervención de células dendríticas y linfocitos T reguladores, a través de receptores de reconocimiento de patrones asociados a patógenos (PAMPs).

Los mecanismos implicados en la regulación inmunitaria son diversos:

Preservación de la barrera cutaneomucosa y equilibrio ecológico

La piel, siendo la barrera física más grande del cuerpo, alberga su propia microbiota que desempeña un papel crucial en la protección contra patógenos y en la regulación de la respuesta inmunitaria local. La composición específica de la microbiota cutánea varía en diferentes áreas del cuerpo y está influenciada por factores como la humedad, la temperatura y la exposición ambiental.

La microbiota de la piel no solo compite con patógenos potenciales por el espacio y los recursos, sino que también produce metabolitos que fortalecen la barrera cutánea. Estos metabolitos tienen propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias, contribuyendo así a mantener un entorno cutáneo equilibrado y a prevenir una activación de respuestas inmunológicas del tipo Th2 frente a antígenos microbianos (p. ej., antígeno estafilocócico) o alimentarios (i.e., sensibilización a proteínas alimentarias a través de exposición cutánea en pacientes con dermatitis atópica).

De igual manera, en el intestino, la microbiota bacteriana, además de competir por espacio con microorganismos patógenos, facilita la generación de la capa de mucina, que ayuda a preservar la integridad del epitelio intestinal; mantener un pH intestinal ácido (5,5-6,5); es generadora de péptidos bactericidas (IL-22) y de ácidos grasos libres de cadena corta (ácidos butírico, acético, propiónico) que tienen una acción antiinflamatoria sobre la mucosa intestinal.

Modulación de la respuesta inmunitaria

Además, los diversos microorganismos que se albergan en la piel y las mucosas expresan en su superficie diversos patrones de moléculas identificativas (PAMPs). Cada tipo de PAMP será reconocido por receptores específicos (PRR) de células del sistema inmunitario innato (macrófagos, células presentadoras de antígenos, etc.) induciendo distintas activaciones de éste. Así, el reconocimiento de los PAMPs de la microbiota beneficiosa, a través de los PRR específicos, inducirá la activación de los linfocitos T hacia un fenotipo regulador y toleragénico y la liberación de moléculas antiinflamatorias, como interleucina-10 (IL-10), que desempeñan un papel crucial en la regulación de las respuestas alérgicas, al atenuar la respuesta inmunitaria proalérgica de tipo Th2, que predomina durante la vida intrauterina, pero que es necesaria para que el feto esté protegido del ataque del sistema inmunitario materno.

Estudios epidemiológicos

La base de la conexión entre microbiota y enfermedades alérgicas se fundamenta en estudios epidemiológicos que han explorado la asociación entre la composición microbiana y el riesgo de desarrollar condiciones alérgicas. Las investigaciones iniciales se centraron en estudiar y comparar los factores ambientales, en cuanto exposición a microrganismos, de poblaciones con bajas tasas de enfermedades alérgicas, como poblaciones agrícolas, con otras con tasas elevadas, como poblaciones urbanas. En estos estudios se describió el denominado "efecto granja", que describe que las poblaciones rurales que conviven con animales de granja están expuestas una microbiota más diversa y a endotoxinas bacterianas (además de otros factores) desde la vida intrauterina y los primeros meses de vida, lo cual promueve las respuestas inmunitarias tolerogénicas.

Estudios posteriores se centraron en analizar la microbiota intestinal de individuos con enfermedades alérgicas ya establecidas (asma, eccema, alergia alimentaria, rinitis alérgica) y compararlas con poblaciones etarias similares no alérgicas. Una revisión de tales 18 estudios concluyó que, si bien los resultados eran dispares, por lo general en las poblaciones alérgicas se podía objetivar una menor abundancia y diversidad de bacterias de los géneros lactobacilos y bifidobacterias y un aumento de clostridios y *E. coli* o de *Staphylococcus aureus*, este último en el caso concreto de la dermatitis atópica grave. Sin embargo, la principal limitación de tales estudios es que no se puede establecer si las diferencias observadas son la causa o la consecuencia de la enfermedad alérgica ya establecida.

Los estudios más recientes se han centrado en la observación longitudinal de cohortes de recién nacidos tomando muestras de microbiota intestinal al nacimiento y en distintos momentos posteriormente y comparar las muestras de aquellos que finalmente desarrollan alguna enfermedad alérgica frente a los que no (16 estudios), o bien estudios de casos-control (5 estudios) en el momento de la evaluación por enfermedad alérgica. Las principales conclusiones de esta revisión fueron que hubo hallazgos contradictorios entre algunos estudios incluidos y con estudios previos, si

bien, por lo general, existía una menor diversidad microbiológica en el colon de niños alérgicos comparativamente con los no alérgicos, con predominancia de firmicutes y de bacteroideáceas y una mayor preponderancia de bacterias anaerobias (*B. fragilis, E. coli, C. difficile, B. catenulatum, B. bifidum, y B. longum*) y menor prevalencia de *B. adolescentis, B. bifidum* y *Lactobacillus*, en los pacientes que desarrollaban enfermedades alérgicas.

Un estudio reciente llevado a cabo en Sudáfrica comparó la expresión o el silenciamiento de 125 genes en leucocitos polimorfonucleares de sangre periférica en poblaciones de recién nacidos de áreas rurales y áreas urbanas, con o sin dermatitis atópica. El estudio objetivó que, en los entornos rurales, las principales diferencias ambientales observadas fueron una mayor exposición a animales, una mayor exposición solar y una mayor tasa de parto por cesárea, con respecto al ambiente urbano. En los bebés de un entorno rural se objetivó una mayor activación de los genes inductores de respuestas inmunitarias innatas de tipo toleragénicas.

La dieta y regulación de la microbiota y sus metabolitos

Los efectos de la dieta son notorios sobre la composición y el metabolismo de la microbiota intestinal. Estudios recientes han evaluado la influencia del contenido en fibra de la dieta, en modelos murinos, objetivándose protección frente a la respuesta alérgica bronquial alérgeno-específica. La suplementación con ácidos grasos en la dieta de mujeres embarazadas ha demostrado un efecto protector sobre el desarrollo de dermatitis atópica y asma en sus hijos. Además, algunos estudios han demostrado una menor población bacteriana generadora de butirato y un defecto genético en la generación de este ácido graso de cadena corta en la microbiota de bebés que más adelante acaban desarrollando enfermedades alérgicas, destacando el papel preventivo que podría tener la suplementación dietética con ácido butírico en niños con riesgo alérgico.

Los estudios sobre los efectos de la dieta en la regulación de la microbiota humana y sus metabolitos, con la consiguientes consecuencias en la regulación del sistema inmunitario intestinal ha llevado a postular la hipótesis de la dieta, o del eje nutrición-microbiota intestinal-fisiología, como una posible explicación del aumento de la incidencia de enfermedades alérgicas observada en los últimos decenios.

Estos hallazgos respaldan la idea de que la microbiota desempeña un papel crucial en la prevención o predisposición a enfermedades alérgicas, pero también subrayan la complejidad de la interacción microbiota-huésped y la necesidad de investigaciones más profundas que consideren, también, la influencia de otros factores ambientales como área de residencia, modo de nacimiento, tipo y duración de la lactancia, dieta, uso de antibióticos, etc., que pueden estar modulando la microbiota del recién nacido.

Empieza por tanto a tomar relevancia el estudio del exposoma (i.e., la influencia de los diversos factores ambientales a los que se expone un individuo o una población estudiada) a lo largo de la vida del individuo desde la misma vida intrauterina y los primeros años de vida puesto que se evidencia cómo el exposoma puede modular la microbiota y, consecuentemente, la respuesta inmunitaria y, además, influir directamente sobre la respuesta inmunitaria (p. ej., generación de alarminas por parte de virus, irritantes químicos, alérgenos con actividad proteolítica, etc.).

Conclusiones y perspectivas futuras

- La microbiota de las mucosas y de la piel desempeña un papel crucial en la prevención de enfermedades alérgicas al interactuar con el sistema inmunitario, facilitando el desarrollo de respuestas de tolerancia inmunológica.
- Sin embargo, es crucial abordar las limitaciones y desafíos en esta área de investigación. La variabilidad interindividual en la composición de la microbiota, la falta de consenso en las definiciones de enfermedades alérgicas y la complejidad de los factores ambientales y genéticos requieren enfoques multidisciplinares, con el empleo de las diversas ómicas y modelos computarizados que permitan analizar e interrelacionar una gran cantidad de datos, y estudios a largo plazo.
- Las futuras investigaciones deben centrarse en identificar biomarcadores específicos de riesgo, comprender mejor los mecanismos moleculares subyacentes y desarrollar intervenciones personalizadas y poblacionales que optimicen la salud y diversidad de la microbiota para prevenir las enfermedades alérgicas.
- Se están investigando estrategias de modulación de la microbiota, como el uso de probióticos y prebióticos, como posibles intervenciones preventivas o terapéuticas.

Bibliografía

- Feehley T, Stefka AT, Cao S, Nagler CR. Microbial regulation of allergic responses to food. Semin Immunopathol. 2012; 34(5): 671-88.
- Koidl L, Untersmayr E. The clinical implications of the microbiome in the development of allergy diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2021; 17(2): 115-26.
- Vercelli D. Microbiota and human allergic diseases: the company we keep. Curr Opin Immunol. 2021; 72: 215-20.
- Penders J, Stobberingh EE, Brandt PVD, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. Allergy. 2007; 62(11): 1223-36.
- Melli LC, do Carmo-Rodrigues MS, Araújo-Filho HB, Solé D, de Morais MB. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. Allergol Immunopathol (Madr). 2016; 44(2): 177-88.
- Lunjani N, Ambikan AT, Hlela C, Levin M, Mankahla A, Heldstab-Kast, JI, et al. (2023). Rural and urban exposures shape early life immune development in South African children with atopic dermatitis and nonallergic children. Allergy. 2024; 79(1): 65-79.
- Kim BJ, Lee SY, Kim HB, Lee E, Hong SJ. (2014). Environmental changes, microbiota, and allergic diseases. Allergy Asthma Immunol Res. 2014; 6(5): 389-400.

- Cait A, Hughes MR, Antignano F, Cait J, Dimitriu PA, Maas KR, et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. Mucosal Immunol. 2018; 11(3): 785-95.
- Cait A, Cardenas E, Dimitriu PA, Amenyogbe N, Dai D, Cait J, et al. Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. J Allergy Clin Immunol. 2019; 144(6): 1638-47.e3.
- Macia L, Mackay CR. Dysfunctional microbiota with reduced capacity to produce butyrate as a basis for allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 2019; 144(6): 1513-5.
- McKenzie C, Tan J, Macia L, Mackay CR. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. Immunol Rev. 2017; 278(1): 277-95.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Microbiota y alergia. SEMiPyP-SEAIC

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Empleo de probióticos y prebióticos en la prevención y el tratamiento de la alergia a los alimentos

Paula Cabrera Freitag

Servicio de Alergia. Unidad de Alergia Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM). Madrid.

Correspondencia: paula.cabrera@salud.madrid.org

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):92-94

Resumen

La alergia a los alimentos afecta en la actualidad a aproximadamente el 8% de la población pediátrica en Europa siendo la leche y el huevo los dos alimentos más implicados.

Además de las posibles repercusiones nutricionales que puede tener esta patología, principalmente cuando afecta a más de un grupo de alimentos, puede poner en peligro la vida del paciente, repercutir sobre la calidad de vida de los niños que la padecen y de sus familiares y suponer importantes costes sanitarios.

La patogenia de la enfermedad es compleja y en su desarrollo están implicados factores genéticos, dietéticos, ambientales, demográficos y socioeconómicos.

Los factores ambientales y aquellos relacionados con nuestro estilo de vida condicionan que tengamos una determinada exposición a microorganismos. Esto a su vez influirá en el desarrollo de una determinada microbiota intestinal que actualmente sabemos que juega un papel importante en el desarrollo de tolerancia oral a los alimentos.

Con respecto a la historia natural de la enfermedad, se ha observado en los últimos años una tendencia a la persistencia de la alergia alimentaria en niños. Actualmente, en el caso de la leche y el huevo la tolerancia espontánea a los 5 años de edad solo se alcanza en aproximadamente el 50-60% de los niños alérgicos.

El tratamiento clásico de esta patología es la evitación del alérgeno y, en el caso de haber ingestas accidentales, el tratamiento de la reacción con distintos fármacos en función de su gravedad.

Sin embargo, la evitación del alimento es compleja, sobre todo en aquellos alimentos muy ubicuos como la leche y el huevo, lo que obliga a los niños y a sus familiares a una estrecha vigilancia de los alimentos que consumen, siendo en estos casos el riesgo de ingestas accidentales, y por tanto de reacciones de gravedad impredecible, elevado.

La alergia alimentaria tiene una importante repercusión sobre la calidad de vida de los niños y de su entorno y se ve especialmente afectada cuando la alergia persiste en el niño y este se hace mayor.

Con la finalidad de disminuir el riesgo de reacciones por ingestas accidentales y de mejorar la calidad de vida de los niños y de sus familias, surgió hace varias décadas la inmunoterapia oral (ITO) con alimentos, también denominada desensibilización o inducción de tolerancia oral con alimentos. En la ITO con alimentos, los pacientes consumen cantidades gradualmente crecientes de los alimentos a los que son alérgicos en un intento de inducir cierto nivel de desensibilización. En este estado, el paciente conserva la tolerancia al alimento siempre que mantenga su ingesta regular y esta no sea interrumpida.

La tasa de eficacia de la ITO en términos de "desensibilización" (aumento de la dosis umbral de tolerancia del alimento al que el paciente es alérgico) es elevada, en torno al 70-90% en el caso de la leche y el huevo. Sin embargo, en

cuanto a la adquisición de "tolerancia permanente" (mantenimiento de la tolerancia al alimento tras suspender la ITO durante un periodo de tiempo prolongado) las cifras rondan el 30-40%.

La desensibilización es una medida de protección eficaz frente a reacciones por ingestas accidentales, pero tiene una serie de desventajas como son mantener la ingesta regular del alimento de forma indeterminada o seguir las medidas de evitación de ciertos cofactores como el ejercicio físico tras la toma del alimento, lo que condiciona de forma importante la vida de los niños y de sus padres.

Además, la mayoría de los estudios coinciden en que las reacciones adversas durante el tratamiento son frecuentes y, aunque la mayoría son de carácter leve-moderado, puede haber reacciones graves que incluso precisen el uso de adrenalina.

En cuanto a la mejoría en la calidad de vida, hay mucha discrepancia entre los artículos publicados. A día de hoy no hay una evidencia clara que avale que la ITO mejora la calidad de vida de los pacientes.

La elevada prevalencia de esta enfermedad por un lado y las limitaciones de los tratamientos actualmente disponibles, han suscitado el interés por nuevas herramientas preventivas y terapéuticas entre las que se encuentran el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos.

En el año 2020 se llevó a cabo una revisión sistemática cuyo objetivo fue analizar el efecto de diversas intervenciones, entre las que se encontraban el empleo de prebióticos, probióticos y simbióticos, en la prevención del desarrollo de alergia alimentaria mediada por IgE en niños y adultos en comparación con cualquier otra intervención o con placebo.

La revisión sistemática concluyó que el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos en madres y niños tiene poco o ningún efecto sobre el desarrollo de alergia alimentaria en lactantes y preescolares, siendo el grado de evidencia muy incierto.

Estos resultados, se emplearon para actualizar ese mismo año la guía de recomendaciones de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica sobre prevención de alergia alimentaria en niños.

En ella, los autores concluyen que, aunque no hay evidencia de que pre-, pro- y simbióticos causen daño en mujeres y niños sanos, no se puede hacer ninguna recomendación ni a favor ni en contra de su empleo en mujeres embarazadas y/o lactantes y/o en niños menores de un año, de forma aislada o en combinación con otras intervenciones con el fin de prevenir la alergia alimentaria en niños menores de un año y en los menores de 5 años. El grado de evidencia para esta recomendación es bajo teniendo en cuenta la gran heterogeneidad encontrada entre los estudios analizados en cuanto al número de pacientes incluidos, la duración y el tipo de suplemento empleado, el momento en el que se administra el suplemento, los criterios diagnósticos empleados para definir la alergia alimentaria y el tiempo de seguimiento.

Y además, puntualizan que el efecto clínico y la seguridad de un probiótico concreto o de una combinación de probióticos, prebióticos o simbióticos, no se puede extrapolar a otros probióticos al tener efectos inmunológicos distintos, lo que dificulta hacer una recomendación clara.

Respecto al empleo de probióticos en el tratamiento de la alergia alimentaria ya establecida, la mayoría de los estudios se han centrado en la alergia a proteínas de leche de vaca (APLV). Uno de los primeros ensayos clínicos se llevó a cabo en niños menores de 6 meses de edad con APLV mediada y no mediada por IgE, que fueron alimentados con una fórmula de leche extensamente hidrolizada de caseína (FEHC) suplementada con *Lactobacillus casei* CRL431 y *Bifidobacterium lactis* Bb-12. No se pudo demostrar que esta suplementación acelerara la adquisición de tolerancia a la leche tras 6 y 12 meses de tratamiento.

Sin embargo, en niños menores de 12 meses con APLV mediada y no mediada por IgE, la suplementación de estas fórmulas con *Lactobacillus rhamnosus* GG sí ha demostrado acelerar la adquisición de tolerancia en comparación con la misma FEHC sin esta cepa tras 12 meses de tratamiento, así como en comparación con otras fórmulas como fórmulas hidrolizadas de arroz, fórmulas de soja o fórmulas elementales de aminoácidos. En el caso de la APLV mediada por IgE, este aumento en la adquisición de tolerancia también se observa a los 24 y 36 meses de tratamiento con la FEHC con *Lactobacillus rhamnosus* GG en comparación con la FEHC sin el probiótico y con otras fórmulas como las fórmulas hidrolizadas de arroz, fórmulas de soja y fórmulas elementales de aminoácidos.

En cuanto al empleo de probióticos como adyuvante de la ITO se han publicado recientemente los resultados de un estudio fase 2, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, realizado en niños menores de 10 años de edad con alergia a cacahuete, en el que los niños se randomizaron en tres grupos de pacientes: *i)* niños que realizaron una ITO con cacahuete y recibieron durante la ITO también suplementos de *Lactobacillus rhamnosus* GG (grupo PPOIT), *ii)* niños que solo realizaron la ITO con cacahuete (grupo OIT) y *iii)* niños que no realizaron ni la ITO con cacahuete ni recibieron el probiótico (grupo placebo). Los niños realizaron el tratamiento del grupo asignado durante 18 meses tras lo cual se valoró la adquisición de tolerancia sostenida y posteriormente tuvieron un seguimiento de 12 meses más.

Tras los 18 meses de tratamiento no se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de desensibilización y de tolerancia permanente entre el grupo PPOIT y el grupo OIT. En cuanto a la seguridad del tratamiento, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento durante los 18 meses de seguimiento del tratamiento fue mayor en el grupo PPPOIT y OIT comparado con placebo y menor en PPOIT comparado con OIT, a expensas de un menor número de reacciones adversas digestivas en el grupo PPOIT.

En cuanto al efecto del tratamiento sobre la calidad de vida de los pacientes, a pesar de que el grupo de pacientes de PPOIT y de OIT tuvieron más reacciones adversas que el grupo control durante el tratamiento y durante los 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento, hubo una mejoría en la calidad de vida de los pacientes tratados con PPOIT y los tratados con OIT a los 12 meses de haber finalizado el tratamiento en comparación con placebo. Esta mejoría en la calidad de vida fue similar entre el grupo PPOIT y OIT estando asociada a la adquisición de tolerancia permanente.

Aunque los resultados de los estudios en los que se emplean probióticos en monoterapia para tratar la alergia alimentaria y como adyuvante de la ITO parecen prometedores, distintos metaanálisis reconocen que en la actualidad los ensayos son de baja calidad, siendo necesarios más estudios que evalúen la(s) cepa(s), dosis y la duración del tratamiento más adecuados y las poblaciones que se beneficiarían del uso de los mismos.

Bibliografía

- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133(2): 291-307; quiz 308.
- Rachid R, Stephen-Victor E, Chatila TA. The microbial origins of food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2021; 147(3): 808-13.
- Stensgaard A, Bindslev-Jensen C, Nielsen D, Munch M, DunnGalvin A. Quality of life in childhood, adolescence and adult food allergy: Patient and parent perspectives. Clin Exp Allergy. 2017; 47(4): 530-9.
- Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al; Expert panel selected from members of the Spanish Society of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC). Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish Guideline. Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications, contraindications, and oral immunotherapy build-up phase. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017; 27(4): 225-37.
- Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al; Expert panel selected from members of the Spanish Society of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC). Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish Guideline. Egg and Milk Immunotherapy Spanish Guide (ITEMS GUIDE). Part II: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing schedules. Models of dosing schedules of OIT with CM and egg. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017; 27(5): 279-90.
- de Silva D, Halken S, Singh C, Muraro A, Angier E, Arasi S, et al; European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. Pediatr Allergy Immunol. 2020; 31(7): 813-26.
- EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). Pediatr Allergy Immunol. 2021; 32(5): 843-58.
- Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, de Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, et al; Cow's milk allergy modified by elimination and Lactobacilli study group. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121(6): 1448-54.
- Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(2): 580-2, 582.e1-5.
- 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.
- Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. J Pediatr. 2013; 163(3): 771-7.e1.
- 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.
- Loke P, Orsini F, Lozinsky AC, Gold M, O'Sullivan MD, Quinn P, et al; PPOIT-003 study group. Probiotic peanut oral immunotherapy versus oral immunotherapy and placebo in children with peanut allergy in Australia (PPOIT-003): a multicentre, randomised, phase 2b trial. Lancet Child Adolesc Health. 2022; 6(3): 171-84.
- Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR. Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: a meta-analysis. World Allergy Organ J. 2018; 11(1): 25.
- Tan W, Zhou Z, Li W, Lu H, Qiu Z. Lactobacillus rhamnosus GG for cow's milk allergy in children: A systematic review and meta-analysis. Front Pediatr. 2021; 9: 727127.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Microbiota y alergia. SEMiPyP-SEAIC

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Empleo de probióticos y prebióticos en la prevención y el tratamiento de la dermatitis atópica

Teresa Garriga-Baraut

Facultativa Especialista Sénior en Alergología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia: teresa.garriga@vallhebron.cat

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):95-100

Introducción

Definición y relevancia de la dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por episodios de prurito intenso, sequedad cutánea, y lesiones eccematosas. Las lesiones suelen manifestarse como placas eritematosas, a menudo con exudación y costras, particularmente en áreas de flexión como codos y rodillas. La DA afecta predominantemente a la población pediátrica, pero también puede persistir o iniciarse en los adultos. Su prevalencia oscila alrededor del 1-3% en adultos y entre el 15-20% en población pediátrica, con una prevalencia creciente en las últimas décadas. Los principales factores de riesgo para su desarrollo incluyen la predisposición genética, alteraciones en la barrera cutánea, y disfunciones inmunológicas. Se ha observado una mayor incidencia en familias con antecedentes de atopia, sugiriendo una fuerte predisposición genética. La DA se ha convertido en una preocupación significativa de salud pública, afectando tanto la calidad de vida de los pacientes pediátricos, adolescentes y adultos, como imponiendo una carga económica en los sistemas de salud. Actualmente se sabe que factores como la dieta materna, el parto, y la exposición a alérgenos influyen en el microbioma de los pacientes con DA.

Los mecanismos subyacentes de la DA son complejos e involucran aspectos inmunológicos, genéticos y ambientales. Una función alterada de la barrera cutánea facilita la penetración de alérgenos y microorganismos, lo que puede desencadenar respuestas inmunes y la liberación de mediadores inflamatorios. Además, se ha identificado una clara relación entre la flora microbiana de la piel y el desarrollo de DA, particularmente con respecto a la colonización por *Staphylococcus aureus.* Más del 90% de los pacientes con DA tienen colonización de la piel por *Staphylococcus aureus,* la cual se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. En los pacientes con DA también se ha observado una mayor diversidad fúngica y predominio de bacterias anaeróbicas[1].

La DA tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes que la sufren. El prurito crónico y los trastornos del sueño que este prurito ocasiona, son los principales motivos de consulta. Esta afectación en el sueño conlleva astenia, cansancio, afectación neuro-psicológica y, en definitiva, disminución del rendimiento escolar, en los pacientes pediátricos y adolescentes, o laboral en los padres de estos pacientes y en la población adulta con DA. La visibilidad de las lesiones cutáneas también puede contribuir a problemas de autoestima y estigmatización, especialmente en el grupo etario de pacientes adolescentes.

Breve introducción a los probióticos y prebióticos

En este contexto, el interés en el uso de probióticos y prebióticos como parte de la estrategia de prevención y tratamiento para la DA ha ganado terreno. Los probióticos, microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped, y los prebióticos, compuestos en los alimentos que inducen el crecimiento o actividad de microorganismos beneficiosos, se postulan como agentes potenciales para

modificar la flora intestinal y cutánea, influenciando así en el curso de la DA[2].

Perfiles de microbiota intestinal en pacientes con dermatitis atópica

Hasta el momento diversos estudios han demostrado que la DA está asociada con disbiosis intestinal, especialmente durante la primera infancia. Los pacientes con DA han demostrado tener poca diversidad microbiana intestinal en varios ensayos clínicos [3-6]. Además, los pacientes con DA, al igual que en la piel, también presentan mayor cantidad de *Staphylococcus aureus* en su microbiota intestinal. Otros microbios asociados con la inflamación y el daño epitelial, como *Clostridium difficile* y coliformes, incluyendo *Escherichia coli* patógena, están también aumentados en la microbiota intestinal de pacientes con DA[7-11].

También dos estudios metagenómicos realizados en Corea del Sur analizaron muestras fecales de pacientes con DA y revelaron una disminución de *Faecalibacterium prausnitzii* junto con una reducción significativa en la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) en comparación con controles sanos, además, de la asociación de *Faecalibacterium prausnitzii* a una mayor expresión de nutrientes, como los componentes de mucina N-acetilgalactosamina (GalNAc) y L-fucosa, los cuales se liberan del epitelio intestinal dañado, indicando un intestino permeable y una desregulación de la inflamación del epitelio intestinal[12,13]. Finalmente, remarcar la menor abundancia de *Bifidobacterium* en el intestino de pacientes con DA en comparación con controles sanos[14,15].

Probióticos, prebióticos y sinbióticos

Definición y diferencias entre probióticos y prebióticos

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped. Comúnmente, estos incluyen cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, y *Saccharomyces*. Los prebióticos, por otro lado, son sustancias que el cuerpo no puede digerir y que sirven como alimento para los probióticos y otras bacterias beneficiosas en el intestino. Estos incluyen fibras y oligosacáridos como la inulina y los fructooligosacáridos[16].

Probióticos: son microorganismos vivos, como ciertas bacterias y levaduras, que proporcionan beneficios para la salud cuando se consumen en cantidades adecuadas. Los probióticos más comunes incluyen bacterias de las familias *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, así como algunas levaduras como *Saccharomyces boulardii*. Estos microorganismos pueden mejorar la salud intestinal al equilibrar la flora intestinal, inhibir el crecimiento de bacterias dañinas, mejorar la función de barrera del intestino y regular el sistema inmunológico. Los probióticos se encuentran en alimentos fermentados como el yogur, el kéfir, el chucrut, el kimchi y en suplementos dietéticos[16].

Prebióticos: son compuestos en los alimentos que no pueden ser digeridos por el cuerpo humano y que actúan como alimento para las bacterias beneficiosas del intestino, en particular para los probióticos. Los prebióticos más comunes son los tipos de fibra dietética como la inulina y los fructooligosacáridos (FOS), que se encuentran en alimentos como los plátanos, el ajo, la cebolla, el puerro, el espárrago, y las alcachofas. Los prebióticos ayudan a mejorar la salud gastrointestinal, estimulando el crecimiento o la actividad de ciertas bacterias beneficiosas en el colon. La diferencia clave entre los dos radica en que los probióticos son organismos vivos que pueden contribuir a la población de bacterias saludables en el intestino, mientras que los prebióticos son sustancias que alimentan a estas bacterias saludables y ayudan a su crecimiento[17].

Mecanismos de acción: cómo pueden influir en la salud

El mecanismo de acción de los probióticos y prebióticos es multifacético. Los probióticos pueden influir en la salud intestinal al mejorar la barrera intestinal, inhibir el crecimiento de patógenos, y modular el sistema inmunitario. Los prebióticos, por su parte, contribuyen a la salud intestinal al estimular el crecimiento y/o actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon, lo que resulta en beneficios para la salud del huésped. A continuación, se detallan los principales mecanismos de acción de los probióticos en relación con la DA:

1. Efecto inmunomodulador: los probióticos pueden reducir la gravedad de la DA inhibiendo la respuesta mediada por las células T-helper tipo 2 (Th2) y mejorando la proporción Th1/Th2. Esto se logra inhibiendo la respuesta de las células Th2 y la liberación de citoquinas como la interleucina (IL)-4, la IL-5, la IL-6 o la IL-13, entre otras, disminuyendo el interferón (INF)-γ e incrementando la inmunoglobulina A sérica. Además, los probióticos estimulan la secreción de IL-10 y de factor de crecimiento transformante-β (TGF-β), reduciendo citoquinas proinflamatorias como la IL-4, IL-6, el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), el INF-γ y la proteína C reactiva de alta sensibilidad, e incrementando la expresión de IL-10 y citoquinas relacionadas con las células T reguladoras. Además, se postula que los probióticos también pueden inhibir la diferenciación de células dendríticas maduras y la transformación de células T "*naive*" en Th2, disminuyendo la susceptibilidad a factores inflamatorios y alérgicos y modulando el eje intestino-piel.

2. Normalización de la composición microbiana: proporcionan protección contra patógenos en la superficie mucosa. Por ejemplo, se han descrito niveles significativamente más altos de *Bifidobacterium longum* en niños sanos, sugiriendo el papel de esta cepa en la prevención del asma bronquial y de la DA.

Tabla 1. Probióticos y mezclas de probióticos que han demostrado efectos beneficiosos en la dermatitis atópica[19-21].

Bifidobacterium bifidum BGN4, *Bifidobacterium lactis* AD011 y *Lactobacillus acidophilus* AD031	Disminución de la prevalencia y la incidencia de dermatitis atópica
Lactobacillus rhamnosus GG, *Lactobacillus acidophilus* La-5 y *Bifidobacterium animalis* subespecie lactis Bb-12	Disminución en la incidencia de dermatitis atópica y mejora en la puntuación de SCORAD
Lactobacillus acidophilus DDS-1 y Bifidobacterium lactis UABLA-12 con fructooligosacárido	Reducción de la gravedad de la dermatitis atópica
Streptococcus thermophilus ST10	Disminución significativa en las puntuaciones de SCORAD
Bifidobacterium animalis subespecie lactis Bb-12 y *Streptococcus thermophilus*	Disminución significativa en las puntuaciones de SCORAD
Lactobacillus (salivarius LS01, plantarum, fermentum, sakei, rhamnosus GG)	Disminución de la gravedad de dermatitis atópica y puntuaciones de SCORAD
Bifidobacterium breve	Disminución de la gravedad de dermatitis atópica
Lactiplantibacillus plantarum IS-10506	Mejora los perfiles de citoquinas T helper 1 y T helper 2 estimulando la microbiota intestinal a través de la modulación de los receptores tipo toll
Lactobacillus acidophilus	Mejoras significativas en la puntuación de SCORAD, IGA y EASI

SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis - puntuación de la dermatitis atópica; IGA: Investigator's Global Assessment- Evaluación Global por el Investigador; EASI: Eczema Area and Severity Index - Índice de Área y Severidad del Eczema

3. Efectos metabólicos: el uso de prebióticos, probióticos y antioxidantes naturales se ha asociado a mejoras de la digestión y absorción de alimentos y minerales, la síntesis de vitaminas y, en consecuencia, la mejora del estado nutricional y la salud en general[18].

Probióticos en la dermatitis atópica. Evidencia científica actual

En relación con la prevención de la DA, la mayoría de los estudios han investigado *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), encontrando un impacto positivo en la reducción de la DA[19]. No obstante, se ha visto que también *Lactobacillus rhamnosus* HN001 y HN019, *Bifidobacterium lactis Bb-12* (Bb-12), *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis* pueden ser útiles en la prevención y disminución de la incidencia de DA[1]. Además, se ha documentado que las cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden ser útiles para prevenir el desarrollo de enfermedades alérgicas, incluida la DA, tanto durante el embarazo, como durante la lactancia o también en la infancia[20].

Algunas mezclas de probióticos también han demostrado ser efectivas a la hora de reducir la prevalencia, la incidencia o la gravedad de la DA tal como se detalla en la tabla 1[19-21]. Relacionado con las mezclas de probióticos, hasta el momento han sido ya varios los estudios que han documentado que las mezclas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* combinados son más efectivas que los probióticos solos[22]. Además, se ha visto que el tratamiento prenatal y postnatal con cepas de *Lactobacillus y Bifidobacterium* reducen el riesgo de DA en población pediátrica[23-25].

Por otro lado, una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad del uso tópico de probióticos en el tratamiento de la DA mostró efectividad en la mejora de esta medida mediante el índice de puntuación de DA –*"SCORing Atopic Dermatitis"*– (SCORAD), sin efectos secundarios significativos. Sin embargo, esta revisión remarca la necesidad de más estudios con muestras más amplias y metodologías menos sesgadas y más homogéneas para determinar la dosis y duración óptimas del tratamiento con probióticos tópicos en la DA[26].

También se ha descrito que la combinación de probióticos *(Lactobacillus helveticus, Bifidobacterium longum, Lactobacillus rhamnosus* y *Saccharomyces boulardii)* junto con crema de furoato de mometasona al 0,1% en pacientes con DA, disminuye la cantidad de bacterias patógenas y hongos, mejora el índice SCORAD y mejora también el índice de calidad de vida en dermatología –*Dermatology Life Quality Index*– (DLQI) en los pacientes con DA, en comparación con los pacientes que únicamente reciben crema de furoato de mometasona al 0,1%.

La duración del tratamiento con probióticos es variada en función de los estudios. La mayoría aconsejan 8 o 12 semanas, pero, también existen trabajos publicados con administraciones que pueden oscilar desde las 6 semanas hasta las 24 semanas. Las formas de administración pueden incluir tabletas, líquidos, polvos y cápsulas. La mayoría de los

estudios incluidos indican que las dosis orales de probióticos son de 5-10 × 10^9 unidades formadoras de colonias por día (CFU/día). CFU/día, una medida de la dosis de probióticos, se relaciona con efectos positivos si existen más de 10^8 CFU/día[27,28].

No obstante, también es importante remarcar que han sido varios los artículos publicados que no han encontrado diferencias significativas en el SCORAD entre los grupos de pacientes que reciben probióticos y los de placebo. En la revisión Cochrane realizada por Makrgeorgou A. y colaboradores, se incluyeron 39 ensayos controlados aleatorizados con 2599 participantes de entre un año y 55 años, con DA de leve a grave. Los estudios se realizaron en Europa y Asia. La duración del tratamiento varió de cuatro semanas a seis meses y el seguimiento post-tratamiento de cero a 36 meses. Los probióticos utilizados fueron bacterias de las especies *Lactobacillus* y *Bifidobacterium,* ingeridas solas o combinadas con otros probióticos, y administradas con o sin prebióticos. Los comparadores fueron no tratamiento, placebo y otros tratamientos sin probióticos.

Desafortunadamente, los resultados que se obtuvieron en esta revisión fue que los probióticos influyen poco en los síntomas de DA valorados por los participantes o sus padres, así como en la calidad de vida de los pacientes con DA. No obstante, sí que se pudo objetivar una reducción en la gravedad de los síntomas en 0,44 puntos después del tratamiento con probióticos. Además, la puntuación combinada de gravedad de la DA y los síntomas de los pacientes fueron 3,91 puntos menor después del tratamiento con probióticos. Sin embargo, es importante remarcar que la diferencia clínicamente importante mínima para SCORAD se estima en 8,7 puntos. Otro dato relevante fue la seguridad del tratamiento con probióticos, en no observarse diferencias en el riesgo de eventos adversos durante el tratamiento activo. Los principales efectos adversos descritos fueron síntomas gastrointestinales[29].

Prebióticos en la dermatitis atópica. Evidencia científica actual

Respecto a los prebióticos, ya en el año 2013, una revisión de Cochrane evaluó el efecto de los prebióticos orales en la prevención de patología alérgica en población pediátrica, objetivando una reducción significativa de la DA[30]. Algunos prebióticos como los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS), la inulina, la polidextrosa, la lactulosa, el sorbitol o el xilitol, compuestos que modulan el microbioma intestinal, aportan beneficios para la piel. Los prebióticos, GOS, son uno de los componentes principales de la leche materna que pueden ser fermentados en ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) por miembros del género *Bifidobacterium.* Esto se ha demostrado por la disminución en heces del número de oligosacáridos de la leche humana (HMOs) junto con el aumento de la presencia del género *Bifidobacterium.* La utilización de HMO por *Bifidobacterium* spp. puede considerarse como un impacto prebiótico en el microbioma intestinal infantil. De manera similar, el ácido graso palmitato de la leche humana ejerce un efecto prebiótico en el microbioma intestinal infantil al influir positivamente en la abundancia de *Bifidobacterium* spp. y *Lactobacillus* spp. De este modo el tratamiento con GOS se ha visto que es efectivo para tratar la DA. En la prevención de la DA se ha estudiado que la combinación de GOS y FOS es también beneficiosa.

Los prebióticos como los oligosacáridos no digeribles estimulan el crecimiento de ciertos tipos de bacterias en el colon. Un estudio utilizó una fórmula prebiótica compuesta de oligosacáridos de cadena corta neutrales (scGOS) y fructooligosacáridos de cadena larga (lcFOS) con oligosacáridos ácidos derivados de la pectina, reduciendo significativamente el riesgo de desarrollar DA. En otro estudio, una fórmula prebiótica con scGOS y lcFOS redujo la incidencia de DA en más del 50%[19]. Hasta el momento, los prebióticos que han demostrado efectos beneficiosos en los pacientes con DA han sido los GOS, los FOS, la polidextrosa, los ácidos oligosacáridos y la inulina.

Sinbióticos en la dermatitis atópica. Evidencia clínica actual

Los sinbióticos son una combinación de probióticos y prebióticos, cuyos beneficios se teorizan debido a los efectos en la microbiota intestinal. Entre otros efectos, los microbios intestinales beneficiosos producen ácidos grasos de cadena corta, que ayudan a mejorar la función de la barrera epitelial y modulan la respuesta inflamatoria. En contraposición, los fenoles son considerados marcadores de una microbiota intestinal alterada y se ha demostrado que perturban la diferenciación de los queratinocitos en los ratones. Los estudios clínicos de sinbióticos en el tratamiento de la DA han sido prometedores, pero, hay poca información disponible sobre sus efectos en la barrera cutánea. En un metaanálisis de 6 estudios, los sinbióticos con cepas bacterianas mixtas resultaron útiles para el tratamiento de la DA en adultos y pacientes pediátricos mayores de un año[31]. También la combinación sinbiótica de *Lactobacillus salivarius* más fructo-oligosacáridos se vio que era superior al prebiótico solo para tratar la DA infantil moderada-grave[32] y la combinación de *Bifidobacterium longum* y galacto-oligosacáridos ofreció beneficios en el tratamiento y mejora de la función de la barrera cutánea en la DA[33].

Conclusiones

Integración de probióticos y prebióticos en estrategias de tratamiento.

Los probióticos y prebióticos están siendo considerados cada vez más como complementos en el tratamiento de la DA. Su uso puede ser especialmente beneficioso en casos

donde los tratamientos convencionales, como los corticosteroides tópicos y los inhibidores de la calcineurina, no son suficientemente efectivos o desencadenan efectos secundarios. Aunque la investigación es prometedora, es importante seguir las directrices basadas en la evidencia actual. Esto implica prescribir cepas específicas de probióticos y prebióticos que han mostrado eficacia en estudios clínicos y ajustar las dosis de acuerdo con las necesidades individuales de los pacientes. Es crucial educar a los pacientes y a sus cuidadores sobre el uso adecuado de probióticos y prebióticos, incluyendo la expectativa de resultados y la importancia de mantener el régimen de tratamiento prescrito.

Discusión de resultados y su relevancia clínica

Los resultados de estos estudios, aunque prometedores, varían considerablemente en cuanto a la magnitud del efecto y la consistencia. Mientras algunos estudios describen clara mejoría significativa, otros muestran efectos más modestos o inconsistentes. Esto puede deberse a diferencias en las cepas de probióticos utilizadas, las dosis, la duración del tratamiento, y las características de los pacientes estudiados.

Limitaciones y áreas para futuras investigaciones

Una limitación importante en la investigación actual es la heterogeneidad de los estudios, tanto en términos de diseño como de resultados. Las investigaciones futuras deberían enfocarse en la realización de ensayos clínicos estandarizados y en la identificación de cepas específicas de probióticos y prebióticos con efectos terapéuticos más claros. Además, la investigación en cómo influyen la dieta y los factores ambientales en el microbiota y la DA proporcionarían una comprensión más profunda de estas interacciones y, en consecuencia, un mejor control de la DA. Los retos futuros incluyen identificar las cepas más efectivas, entender mejor los mecanismos subyacentes y determinar la duración óptima del tratamiento. Además, sería interesante investigar y explorar el uso de probióticos y prebióticos en combinación con otras terapias.

Resumen de los puntos clave presentados

- La DA es una patología inflamatoria crónica de la piel que se caracterizada por tener una barrera cutánea no íntegra, hecho que condiciona un aumento de la permeabilidad y consecuentemente un mayor riesgo de desarrollar sensibilización alérgica. Además, los pacientes con DA presentan un pH más alto y menor protección contra posibles patógenos[34]. Los estudios actuales sugieren un potencial significativo para los probióticos, prebióticos y sinbióticos en el manejo de la DA, aunque se precisan más estudios para comprender completamente su papel y maximizar su eficacia.
- Al intentar estandarizar datos sobre el uso de prebióticos y probióticos en DA, encontramos una gran variabilidad en la literatura. Existen datos contradictorios sobre aplicaciones profilácticas y terapéuticas, diferentes cepas y dosis, uso en población pediátrica menor y mayor de 5 años, y el uso de probióticos, prebióticos o sinbióticos por separado. También hay datos conflictivos sobre los resultados de estos estudios: mientras algunos confirman un efecto positivo, otros no muestran eficacia[34].
- El efecto protector de los probióticos/prebióticos depende fuertemente del microorganismo(s) proporcionado durante la suplementación. Hasta el momento los probióticos más estudiados en DA han sido las cepas de Lactobacilos y Bifidobacterias, demostrándose eficacia especialmente en aquellos pacientes con DA moderada o grave y que asociaban otras comorbilidades alérgicas[34,35].
- La microbiota intestinal tiene un papel crucial en el desarrollo del sistema inmunológico y la regulación de las respuestas inmunitarias. Existe una relación entre la composición de la microbiota intestinal y la DA. Los neonatos y pacientes pediátricos con DA suelen tener una microbiota alterada, con variaciones en la abundancia de ciertas familias bacterianas. No obstante, aún hay aspectos por determinar, como la relación específica a nivel de especies, la diferencia entre individuos sanos y alérgicos, el papel de otros microorganismos como virus, hongos y parásitos, y el desarrollo de pruebas no invasivas basadas en la microbiota para predecir la DA. También es necesario identificar el mejor momento para aplicar estrategias de prevención proactivas[5].
- La administración de probióticos y prebióticos en la prevención y tratamiento de la DA es un área en desarrollo. Si bien los resultados actuales son prometedores, es esencial continuar con investigaciones rigurosas y basadas en la evidencia para establecer su rol definitivo en el manejo de esta compleja enfermedad. Estos tratamientos deben realizarse mediante un enfoque cuidadoso y personalizado, teniendo siempre en cuenta las necesidades y respuestas individuales de cada paciente[20].

Bibliografía

1. Polak K, Jobbágy A, Muszyński T, Wojciechowska K, Fratczak A, Bánvölgyi A, et al. Microbiome modulation as a therapeutic approach in chronic skin diseases. Biomedicines. 2021; 9(10): 1436.
2. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Krasowska D. The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases – an update. J EurAcad Dermatol Venereol. 2019; 34(3): 455-64.
3. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128: 646-52.
4. Nylund L, Nermes M, Isolauri E, Salminen S, de Vos WM, Satokari R. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. Allergy. 2015; 70: 241-4.
5. Zimmermann P, Messina N, Mohn WW, Finlay BB, Curtis N. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143: 467-85.

6. Hu C, van Meel ER, Medina-Gomez C, Kraaij R, Barroso M, Kiefte-de Jong J, et al. A population-based study on associations of stool microbiota with atopic diseases in schoolage children. J Allergy Clin Immunol. 2021; 148: 612-20.
7. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 516-20.
8. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrné S, Orfei L, Åberg N, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120: 343-50.
9. Melli LCFL, do Carmo-Rodrigues M S, Araújo-Filho HB, Mello CS, Tahan S, Pignatari ACC et al. Gut microbiota of children with atopic dermatitis: Controlled study in the metropolitan region of São Paulo, Brazil. Allergol Immunopathol. 2020; 48: 107-15.
10. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132: 601-7.
11. Zheng H, Liang H, Wang Y, Miao M, Shi T, Yang F, et al. Altered gut microbiota composition associated with eczema in infants. PLoS ONE. 2016; 11: e0166026.
12. Kim HJ, Kim HY, Lee SY, Seo JH, Lee E, Hong SJ. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. Korean J Pediatr. 2013; 56(9): 369.
13. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na YC, Kim HS. Faecalibacterium prausnitzii subspecies–level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137(3): 852-60.
14. Lunjani N, Satitsuksanoa P, Lukasik Z, Sokolowska M, Eiwegger T, O'Mahony L. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: microbiome. Allergy. 2018; 73(12): 2314-27.
15. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamatsu H, Ikenaga T, Tajiri Y, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111(3): 587-91.
16. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. World Allergy Organ J. 2015; 8(1): 4.
17. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Morgano GP, Zhang Y, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. World Allergy Organ J. 2016; 9: 10.
18. Rusu E, Enache G, Cursaru R, Alexescu A, Radu R, Onila O, et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis (Review). Exp Ther Med. 2019; 18(2): 926-31.
19. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children. A systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. JAMA Dermatol. 2013; 149(3): 350-5.
20. Alam MJ, Xie L, Yap YA, Marques FZ, Robert R. Manipulating microbiota to treat atopic dermatitis: Functions and therapies. Pathogens. 2022; 11: 642.
21. Weber I, Woolhiser E, Keime N, Wasvary M, Adelman MJ, Sivesind TE, et al. Clinical efficacy of nutritional supplements in atopic dermatitis: Systematic review. JMIR Dermatol. 2023; 6: e40857.
22. Jiang W, Ni B, Liu Z, Liu X, Xie W, Wu IXY, et al. 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): 535-49.
23. Zhu TH, Zhu TR, Tran KA, Sivamani RK, Shi VY. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. Br J Dermatol. 2018; 179: 570-81.
24. Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Eze JN, Odimegwu CL, Ndiokwelu CO, Eze IC. Postnatal probiotic supplementation can prevent and optimize treatment of childhood asthma and atopic disorders: a systematic review of randomized controlled trials. Front Pediatr. 2022; 10: 956141.
25. Sun M, Luo J, Liu H, Xi Y, Lin Q. Can mixed strains of lactobacillus and Bifidobacterium reduce eczema in infants under three years of age? A meta-analysis. Nutrients. 2021; 25(5): 13.
26. Ambrozej D, Kunkiel K, Dumycz K, Feleszko W. The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis-A systematic review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(1): 570-5.
27. Douglas LC, Sanders ME. Probiotics, and prebiotics in dietetics practice. J Am Diet Assoc. 2008; 108(3): 510-21.
28. Xue P, Qin H, Qin D, Li H, Li J, Jin R, et al. The efficacy and safety of oral microecological agents as addon therapy for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Transl Allergy. 2023; 13(12): e12318.
29. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang ML, Roberts A, et al. Cochrane. Probiotics for treating eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 11(11): CD006135.
30. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 28: CD006474.
31. Parke MA, Perez-Sanchez A, Zamil DH, Katta R. Diet and Skin Barrier: The Role of Dietary Interventions on Skin Barrier Function. Dermatol Pract Concept. 2021; 11(1): e2021132.
32. Wu KG, Li TH, Peng HJ. Lactobacillus salivarius plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety. Br J Dermatol. 2012; 166(1): 129-36.
33. Kim S, Han SY, Lee J, Kim NR, Lee BR, Kim H, et al. Bifidobacterium longum and Galactooligosaccharide Improve Skin Barrier Dysfunction and Atopic Dermatitis-like Skin Allergy Asthma Immunol Res. 2022; 14(5): 549-64.
34. Fanfaret IS, Boda D, Ion LM, Hosseyni D, Leru P, Ali S, et al. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: Pros and cons (Review). Exp Ther Med. 2021; 22(6): 1376.
35. Shane AL, Cabana MD, Vidry S, Merenstein D, Hummelen R, Ellis CL, et al. Guide to designing, conducting, publishing and communicating results of clinical studies involving probiotic applications in human participants. Gut Microbes. 2010; 1: 243-53.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Microbiota, enfermedades infecciosas y microbiología clínica. SEMiPyP-GEMBIOTA

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Microbiota y papel de los antivirales/antirretrovirales en las infecciones por VIH/VHC

Patricia Pérez-Matute[1,2], José A. Oteo[2,3]

[1]Unidad Predepartamental de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de La Rioja. Logroño. [2]Unidad de Enfermedades Infecciosas, Microbiota y Metabolismo. Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). Logroño. [3]Departamento de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario San Pedro. Logroño.

Correspondencia: P. Pérez-Matute (carmen-patricia.perez@unirioja.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):101-104

La microbiota y su relación con la salud y la enfermedad

Existen numerosos factores que influyen en el estado de salud/enfermedad como son la edad, sexo, hábitos de vida, enfermedades previas o la carga genética, entre muchos otros. A estos factores bien conocidos, se ha sumado, en los últimos años, la composición de la microbiota (Cani *et al.*, 2021).

La microbiota se define como el conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, protozoos, arqueas y virus) que estructurados en comunidades viven e interactúan en nuestro organismo. No obstante, está generalizado el empleo de este término para referirse únicamente al componente bacteriano, que es, hasta la fecha, el mejor estudiado mientras que existen otros términos más específicos como viroma, micobioma etc. para referirse a otras comunidades.

Los microorganismos comensales habitan todas las superficies epiteliales del cuerpo como la piel, el tracto genitoruinario, respiratorio y/o gastrointestinal. Es en el tracto gastrointestinal, más concretamente en la parte distal del íleon y en el colón, donde se localiza la mayor densidad de microorganismos. Un estudio reciente recalculó la proporción de bacterias respecto al número de células humanas dando lugar a una proporción 1,3/1 y no de 10/1 como se pensaba anteriormente y suponiendo un peso de 0,2-0,4 kg en vez de 2 kg debido a esta microbiota (Sender *et al.*, 2016). Independientemente de este baile de cifras, lo que parece claro es que la microbiota podría considerarse como el último órgano del cuerpo debido al elevado número de funciones que desempeña y que son clave para el mantenimiento de la salud. Algunas de las funciones conocidas de la microbiota son: *i)* procesar componentes digeribles e indigeribles de la dieta como los polisacáridos de las plantas; *ii)* contribuir al mantenimiento de la barrera epitelial y de la capa de moco intestinal desde el nacimiento; *iii)* competencia con las bacterias patógenas; *iv)* producción de ácidos grasos de cadena corta; *v)* síntesis de vitamina K y ácido fólico; *vi)* maduración del sistema inmune innato; *vii)* participar en el metabolismo de las sales biliares y de sustancias tóxicas y carcinogénicas etc. (Villanueva-Millán *et al.*, 2015; Álvarez *et al.*, 2021). En términos generales, esta microbiota se encuentra en una situación de «simbiosis» o equilibrio con el huésped, pero diferentes causas (como el empleo de antibióticos, infecciones, etc.) podrían romper ese equilibrio generando lo que se conoce con el nombre de «disbiosis intestinal».

Esta disbiosis se ha asociado con una larga serie de patologías con un gran impacto en la salud pública, y que incluyen patologías específicamente intestinales así como otras extraintestinales como son alteraciones metabólicas (obesidad, diabetes, síndrome metabólico), neurodegenerativas, pulmonares, de la piel, etc. (Gebrayel *et al.*, 2022; Potgieter *et al.*, 2015) y, todo ello debido a la conexión anatómica y en muchos casos también funcional del intestino con otros órganos del cuerpo, como es el caso del bien conocido eje hígado-intestino o intestino-cerebro, entre otros (Xu *et al.*, 2022; Richarte *et al.*, 2018).

Microbiota y enfermedades infecciosas

En el contexto de las enfermedades infecciosas, la relación entre «infección» y microbiota es bidireccional. Esto significa que las infecciones pueden producir una disbiosis intestinal y, por tanto, generar cambios en la composición y funcionalidad de la microbiota, como en el caso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Pero, además, una disbiosis o ruptura del equilibrio intestinal podría favorecer una infección o incluso tener un impacto negativo en el pronóstico de dicha infección/enfermedad. De hecho, pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan también con mayor frecuencia infecciones pulmonares, seguramente por la conexión anteriormente citada entre el intestino y el pulmón (Mizutani *et al.*, 2022).

¿Qué ocurre en la infección por el VIH?

En condiciones normales, los microorganismos que viven en la luz intestinal se encuentran interaccionando con las células intestinales en un estado de simbiosis. Sin embargo, tras la infección por el VIH, se produce una depleción importante de las células CD4 que va a inducir la alteración de la arquitectura y la función del epitelio intestinal, lo cual, a su vez, favorece la disbiosis intestinal y, en consecuencia, se va a favorecer el paso de microorganismos y/o componentes/fragmentos de los mismos a la lámina propia desde donde pueden acceder a la circulación sistémica. Este proceso es lo que se conoce con el nombre de «translocación bacteriana» (revisado por Villanueva-Millán *et al.*, 2017). Además, un aumento de la translocación bacteriana contribuye al desarrollo de un estado inflamatorio crónico, que, a su vez, perpetua los daños inducidos por el VIH y puede ser el responsable, al menos en parte, de muchas comorbilidades no SIDA que aparecen en las personas que viven con el VIH.

Un ejemplo de estas comorbilidades no SIDA es, por ejemplo, la presencia de síndrome metabólico (SM) cuya incidencia en la población VIH oscila, según la definición de dicho síndrome y de los estudios, entre el 16,7 y 31,3% (Sapula *et al.*, 2022) en España, cifras nada desdeñables que conlleva en las personas que lo sufren un deterioro significativo de su calidad de vida. En este contexto, nuestro grupo de investigación quiso investigar si la presencia de este síndrome era debida a una predisposición específica relacionada con la microbiota. Lo que observamos fue una disminución significativa de bacterias antinflamatorias en los pacientes VIH con SM. Este trabajo no permitió identificar si dicha disminución es la causante de la presencia del SM o, por el contrario, una consecuencia del mismo. Sin embargo, e independientemente de este hecho, lo que nuestro estudio parece reflejar es que el perfil de la microbiota podría ser empleado como una «diana terapéutica» para minimizar, bien con probióticos, prebióticos u otros bióticos (como ácidos grasos con perfil antiinflamatorio), el estado inflamatorio y el SM presente en estos pacientes y, con ello, mejorar su calidad de vida.

¿Qué efecto tienen los antirretrovirales sobre la microbiota en la infección por el VIH?

Estudios previos de nuestro grupo demostraron que el tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la integrasa, y no otros como los inhibidores de la proteasa, se asociaba con niveles de inflamación sistémica y diversidad microbiana similares a los observados en voluntarios no infectados por el VIH (Villanueva-Millán *et al.*, 2017). De hecho, los pacientes VIH presentan una menor diversidad bacteriana (pacientes *naïve*) mientras que tras el tratamiento en primera línea durante al menos 1 año con inhibidores de la integrasa (Raltegravir) lo revertían. Posteriormente se diseñó un estudio para comprobar si este efecto era específico del fármaco Raltegravir (único aprobado en el momento del ensayo) o era común a la familia de los inhibidores de la integrasa (Villoslada-Blanco *et al.*, 2022a). El nuevo estudio demostró que los nuevos inhibidores de la integrasa tenían el mismo impacto sobre la microbiota que Raltegravir; de hecho, eran capaces de revertir los efectos de la infección por el VIH sobre la translocación bacteriana, la permeabilidad intestinal, la inflamación, el riesgo cardiovascular y la abundancia diferencial del filo Verrucomicrobia y del género *Aeromonadales*.

Otra cuestión que se planteó nuestro grupo fue: ¿tienen los antirretrovirales un efecto también sobre otros componentes de la microbiota como, por ejemplo, sobre el viroma? En los últimos años se ha subrayado el papel del viroma, conjunto de virus que habitan en el organismo, en la salud y en la enfermedad (Spencer *et al.*, 2022; Stern *et al.*, 2019). En este contexto, existen, hasta la fecha, muy pocos trabajos focalizados en el viroma en pacientes que viven con el VIH y, específicamente, centrados en el análisis del viroma intestinal y en el impacto de los inhibidores de la integrasa sobre este componente. El trabajo desarrollado por nuestro grupo de investigación ha sido, según nuestro conocimiento, uno de los primeros realizados en este campo (Villoslada-Blanco *et al.*, 2022b). Nuestros resultados mostraron que los bacteriófagos son los virus más abundantes y diversos en el intestino, independientemente de la infección por el VIH y del tratamiento antiviral. Curiosamente, ni la infección por el VIH ni el tratamiento con los inhibidores de la integrasa tuvo un efecto sobre la composición de los virus eucariotas, aunque la infección por el VIH si se acompañó de una disminución en la riqueza de fagos que era revertida tras el tratamiento. El estudio de la β-diversidad de los fagos reveló que las muestras de pacientes infectados por el VIH se agrupaban de manera separada con respecto a las pertenecientes al grupo control. Cabe mencionar que las muestras procedentes de pacientes tratados se encontraban más agrupadas entre sí que aquellas procedentes de pacientes *naïve*. El análisis de la abundancia diferencial de los fagos mostró un incremento de la clase *Caudoviricetes* en el grupo *naïve* con respecto al grupo control y una disminución de la clase *Malgrandaviricetes* en el grupo

tratado con respecto al grupo control. Además, se observó que el tratamiento con los inhibidores de la integrasa no fue capaz de revertir el incremento en los fagos lisogénicos asociados a la infección por VIH ni fue capaz de modificar la disminución observada en la abundancia relativa de los fagos que infectan al filo Proteobacteria.

En resumen, los resultados de nuestros trabajos parecen revelar que: *i)* la infección por el VIH y los tratamientos antirretrovirales tienen un impacto claro en la microbiota; *ii)* no todas las familias de antirretrovirales se comportan igual, lo cual debe tenerse en cuenta en futuras investigaciones y a la hora de plantear un tratamiento y *iii)* es importante estudiar, además del bacterioma, otros componentes de la microbiota en relación estrecha con ellos como son el viroma en íntima relación con el bacterioma (de hecho, la alfa-diversidad de bacterias y virus se correlacionó significativamente en ambos trabajos).

¿Qué ocurre en la infección por el virus de la hepatitis C (VHC)?

El hígado es el tejido más afectado por el virus C, pero también existen otras manifestaciones extrahepáticas (Marascio *et al.*, 2022), debido, entre otras causas, al estado inflamatorio crónico que subyace a la infección y/o a la capacidad del propio virus de infectar y replicarse en otros tejidos. De hecho, el VHC se ha encontrado infectando y/o replicándose en células mononucleares, renales, vejiga, miocardio, páncreas, suprarrenales e intestino humano (Yan *et al.*, 2000) y al tratar el VHC mejoran algunas de las manifestaciones extrahepáticas asociadas.

En este sentido, existe una asociación muy importante, tanto anatómica como funcional, entre el hígado y el intestino. Es lo que se conoce como «eje hígado-intestino». De hecho, alteraciones hepáticas tienen acciones sobre el intestino modificando la composición de la microbiota que reside en él y, a su vez, cambios en la microbiota (disbiosis) provocan también alteraciones hepáticas. Más concretamente, el daño hepático produce una disminución en la producción de ácidos biliares y también puede infectar a los linfocitos B del tracto gastrointestinal contribuyendo a cambios en la composición y funcionalidad de la microbiota –tal y como se ha reflejado en múltiples estudios– y que se caracteriza fundamentalmente por una disminución de la alfa-diversidad, especialmente a medida que aumenta la severidad de la enfermedad (en pacientes crónicos, cirróticos y con hepatocarcinoma). En general se observa una disminución de bacterias que pertenecen a las familias Ruminococcaceae y Lachnospiaceae y un incremento en *Streptococcus salivarus*, *Bacteroides* y Enterobacteriaceae que contribuye a una disminución en la producción de ácidos grasos de cadena corta y a una respuesta inmune disminuida. Estos cambios también favorecen un incremento en la translocación bacteriana, permitiendo el paso de bacterias o fragmentos bacterianos desde la luz intestinal a la sangre. El resultado es el inicio de una respuesta proinflamatoria via receptores conocidos como *"Toll-Like"*. Además, la liberación de estos fragmentos bacterianos (como el lipopolisacárido LPS) al torrente sanguíneo también contribuyen al daño hepático.

¿Qué efecto tienen los agentes antivirales de acción directa sobre la microbiota?

La infección crónica por el VHC representa una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y carcinoma hepatocelular. Actualmente es posible eliminar por completo el VHC del organismo mediante los agentes antivirales de acción directa. Sin embargo, el VHC no solo altera la función hepática, también modifica la microbiota y puede ser responsable de un aumento de la translocación bacteriana que, a su vez, puede originar un estado inflamatorio crónico. Así que la curación completa de la infección por VHC requiere no solo de la eliminación del virus del organismo, sino también del restablecimiento completo del estado inflamatorio crónico y, por ende, de los cambios ocasionados sobre la microbiota intestinal (Pérez-Matute y Oteo, 2017; Pérez-Matute *et al.*, 2019).

Un estudio de nuestro grupo de 2019 demostró que ni el empleo de los agentes antivirales de acción directa ni 3 meses en respuesta viral sostenida tras el tratamiento fueron capaces de contrarrestar los principales cambios inducidos por el VHC en pacientes no cirróticos. El restablecimiento parcial observado en la inflamación y en la α-diversidad solo se observó en grados bajos de fibrosis lo cual es refrendado por otros trabajos también desarrollados en pacientes no cirróticos y cirróticos. Estos resultados parecen subrayar la necesidad de iniciar el tratamiento lo antes posible y monitorizar a los pacientes incluso después de la erradicación del VHC (Pérez-Matute *et al.*, 2019).

Conclusiones

El papel de la microbiota en las enfermedades infecciosas ha cobrado un gran interés en la comunidad científica en los últimos años, hecho extrapolable a muchas otras patologías. Se ha demostrado el claro impacto de la infección por el VIH y el VHC sobre la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal y las consecuencias a largo plazo de dichos cambios que explican, en gran medida, el estado inflamatorio crónico que subyace en ambas patologías deteriorando la calidad de vida de los pacientes a pesar del tratamiento. En este contexto, los tratamientos de ambas patologías también tienen un impacto sobre la microbiota. En el caso de la infección por el VIH se ha demostrado que no todas las familias de antirretrovirales tienen el mismo efecto y que los inhibidores de la integrasa son capaces de restaurar gran parte de los efectos producidos por la infección sobre la microbiota y la inflamación. En el caso del tratamiento de la infección por el VHC, aun-

que los agentes antivirales de acción directa son capaces de erradicar el virus del organismo, no lo son de revertir los efectos ocasionados por el virus, y si lo hacen, es siempre en pacientes no cirróticos, con bajos grados de fibrosis y respuesta viral sostenida. Estos resultados deberían ser tenidos en cuenta en la práctica clínica sugiriendo un tratamiento precoz y seguimiento de los pacientes, incluso tras finalizar dicho tratamiento. Además, es importante señalar que todas aquellas estrategias que puedan ser diseñadas de cara a restaurar la microbiota podrían servir de base para el desarrollo de diferentes tratamientos co-adjuvantes que potencien los efectos de los fármacos antivirales y antirretrovirales a nivel de la microbiota y sus consecuencias.

Es obvio que queda aún mucho trabajo por desarrollar, ya que este tipo de estudios tienen limitaciones, como la falta de estandarización en las técnicas desarrolladas y en los análisis bioinformáticos, la necesidad de ampliar la información taxonómica con pruebas de «funcionalidad» (metatranscriptómica, metabólomica, etc.) y abarcando no solo el componente bacteriano si no otros microorganismos que interactúan en el intestino como los virus o los hongos. Es un campo, por tanto, en desarrollo que a bien seguro traerá grandes hallazgos en los próximos años, lo cual redundará, sin duda alguna, en claras mejorías en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Bibliografía

- Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, Sanz Y. Gut microbes and health. Microbiota intestinal y salud. Gastroenterol Hepatol. 2021; 44(7): 519-35. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009.
- Cani PD, Moens de Hase E, Van Hul M. Gut microbiota and host metabolism: From proof of concept to therapeutic intervention. Microorganisms. 2021; 9(6): 1302. https://doi.org/10.3390/microorganisms9061302.
- Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution. J Transl Med. 2022; 20(1): 111. https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9.
- Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Role of microbiota in viral infections and pathological progression. Viruses. 2022; 14(5): 950. https://doi.org/10.3390/v14050950.
- Marascio N, De Caro C, Quirino A, Mazzitelli M, Russo E, Torti C, Matera G. The role of the microbiota gut-liver axis during HCV chronic infection: A schematic overview. J Clin Med. 2022; 11(19): 5936. https://doi.org/10.3390/jcm11195936
- Pérez-Matute P, Íñiguez M, Villanueva-Millán MJ, Recio-Fernández E, Vázquez AM, Sánchez SC, et al. Short-term effects of direct-acting antiviral agents on inflammation and gut microbiota in hepatitis C-infected patients. Eur J Int Med. 2019; 67: 47-58. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.06.005.
- Pérez-Matute P, Oteo JA. Is it enough to eliminate hepatitis C virus to reverse the damage caused by the infection? World J Clin Infect Dis. 2017; 7(1): 1-5. https://doi.org/10.5495/wjcid.v7.i1.1.
- Potgieter M, Bester J, Kell DB, Pretorius E. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. FEMS Microbiol Rev. 2015; 39(4): 567-91. https://doi.org/10.1093/femsre/fuv013.
- Richarte V, Rosales K, Corrales M, Bellina M, Fadeuilhe C, Calvo E, et al. El eje intestino-cerebro en el trastorno por deficit de atencion/hiperactividad: papel de la microbiota. Rev Neurol. 2018; 66(S01): S109-14.
- Sapuła M, Suchacz M, Załęski A, Wiercińska-Drapało A.Impact of combined antiretroviral therapy on metabolic syndrome components in adult people living with HIV: A literature review. Viruses. 2022; 14(1): 122. https://doi.org/10.3390/v14010122.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. PLoS Biol. 2016; 14(8): e1002533. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533.
- Spencer L, Olawuni B, Singh P. Gut virome: Role and distribution in health and gastrointestinal diseases. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 836706. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.836706
- Stern J, Miller G, Li X, Saxena D. Virome and bacteriome: two sides of the same coin. Curr Opin Virol. 2019; 37: 37-43. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.05.007
- Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Recio-Fernández E, Lezana Rosales JM, Oteo JA. Characterization of gut microbiota composition in HIV-infected patients with metabolic syndrome. J Physiol Biochem. 2019; 75(3): 299-309. https://doi.org/10.1007/s13105-019-00673-9.
- Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Recio-Fernández E, Lezana Rosales JM, Oteo JA. Differential effects of antiretrovirals on microbial translocation and gut microbiota composition of HIV-infected patients. J Int AIDS Soc. 2017; 20(1): 21526. https://doi.org/10.7448/IAS.20.1.21526.
- Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. J Physiol Biochem. 2015; 71(3): 509-25. https://doi.org/10.1007/s13105-015-0390-3.
- Villoslada-Blanco P, Pérez-Matute P, Íñiguez M, Recio-Fernández E, Blanco-Navarrete P, Metola L, et al. Integrase inhibitors partially restore bacterial translocation, inflammation and gut permeability induced by HIV infection: Impact on gut microbiota. Infect Dis Ther. 2022a; 11(4): 1541-57. https://doi.org/10.1007/s40121-022-00654-4.
- Villoslada-Blanco P, Pérez-Matute P, Íñiguez M, Recio-Fernández E, Jansen D, De Coninck L, et al. Impact of HIV infection and integrase strand transfer inhibitors-based treatment on the gut virome. Sci Rep. 2022b; 12(1): 21658. https://doi.org/10.1038/s41598-022-25979-5.
- Yan FM, Chen AS, Hao F, Zhao XP, Gu CH, Zhao LB, et al. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C. World J Gastroenterol. 2000; 6(6): 805-11. https://doi.org/10.3748/wjg.v6.i6.805.
- Xu L, Yang CS, Liu Y, Zhang X. Effective regulation of gut microbiota with probiotics and prebiotics may prevent or alleviate COVID-19 through the gut-lung axis. Front Pharmacol. 2022; 13: 895193. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.895193.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Microbiota, enfermedades infecciosas y microbiología clínica. SEMiPyP-GEMBIOTA

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Microbiota nasofaríngea: buenos y malos «influencers» para la infección respiratoria en Pediatría

Carmen Muñoz-Almagro

Directora I+D+I Laboratorio de Microbiología y del Grupo de Inbvestigación en Enfermedades Infecciosas y Microbioma. Hospital Sant Joan de Deu-CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP. Catedrática Departamento de Medicina. Universitat Internacional de Catalunya, UIC-Barcelona.

Correspondencia: carmen.munoza@sjd.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):105-107

Resumen

La nasofaringe humana es un nicho ecológico de gran interés en medicina dado que es el hábitat natural de numerosos microorganismos, denominados patobiontes. El termino patobionte está en discusión pero se utiliza para definir aquellos microorganismos que presentan un comportamiento dual, es decir, pueden comportarse como colonizantes asintomáticos sin producir enfermedad pero también son capaces de producir enfermedad invasiva potencialmente grave.

Entre los patobiontes nasofaríngeos más conocidos tenemos bacterias como *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae* y virus como SARS-CoV-2, entero-rinovirus entre otros. En el cambio de comportamiento de los patobiontes siempre se habían postulado factores del huésped como es la respuesta inmunitaria, factores de virulencia del microorganismo y factores ambientales o epidemiológicos. Estudios recientes muestran como todos estos factores también se relacionan con la composición de la microbiota nasofaríngea encontrando distintos perfiles de microbiota nasofaríngea asociados con estados de salud o de enfermedad. El interés es por tanto notable ya que profundizar en los factores asociados con una microbiota saludable y que bacterias se comportarían como "buenos influencers" para los patobiontes conocidos nos ayudaría a combatir las enfermedades graves producidas por estos últimos.

A pesar de la potencial relevancia del estudio de la microbiota nasofaríngea es un nicho ecológico menos estudiado que otros como puede ser la microbiota intestinal u oral. Esto se debe a que la microbiota nasofaríngea se considera una muestra de baja biomasa y que su recogida es relativamente más compleja que otras más accesibles. Al ser de baja biomasa se debe ser muy estricto en mantener condiciones de esterilidad en todo el proceso, así como utilizar controles negativos en todo el proceso de recogida como en la extracción del DNA y secuenciación. Para la recogida deberemos protegernos de posibles aerosoles y se debe realizar por personal entrenado para realizar un frotis o aspirado nasofaríngeo de forma adecuada. Tras la pandemia por COVID-19 el impulso a los estudios sobre microbiota nasofaríngea ha sido notable.

El grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Microbioma del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona es un grupo compuesto por microbiólogos, pediatras, epidemiólogos y bioinformáticos con interés en el estudio de la microbiota nasofaríngea. Su ubicación en un Hospital de Referencia Pediátrico, le ha facilitado el acceso a muestras y situaciones clínicas que han impulsado este interés.

En la charla ofrecida en el XV Workshop de la Sociedad Española de Microbiota Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP) se realizará un resumen de los resultados más relevantes sobre buenos y malos influencers para la infección respiratoria en pediatría.

En primer lugar se comentarán los resultados encontrados ante el cambio de comportamiento de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*. Se realizó un estudio cuyo objetivo fue caracterizar y comparar la microbiota nasofaríngea de niños con enfermedad invasiva neumocócica (ENI), niños con infección viral banal y niños sanos. Como objetivo secundario se valoró la utilidad de la detección de los perfiles de microbiota para la confirmación microbiológica de la ENI ya que las actuales técnicas de microbiología son muy limitadas para la confirmación microbiológica de esta entidad, en especial en la población pediátrica. La descripción de la microbiota se analizó en relación con diferentes factores como duración de la lactancia materna, estado de vacunación neumocócica y grado de exposición a antibióticos utilizados para el tratamiento de la ENI en niños hospitalizados.

Se realizaron tres estudios observacionales (dos estudios caso-control y un estudio transversal), en los que se reclutaron niños menores de 18 años con distintos estados de salud respiratoria. En el primer estudio caso-control se incluyeron niños con ENI confirmada microbiológicamente y niños sanos reclutados en 5 hospitales de Cataluña (Hospital Sant Joan de Déu, Hospital de Nens, Hospital de Mataró, Hospital de Vic y Hospital de Calella) entre 2014-2015. En el segundo estudio caso-control, realizado exclusivamente en HSJD entre el período 2014-2018, se incluyeron niños con ENI no expuestos a antibióticos (≤ 24 horas) y se parearon con dos grupos de controles: niños sanos y niños con infección viral banal. En el tercer estudio se incluyeron todos los casos de ENI confirmados y atendidos en HSJD entre 2014-2018, independientemente de su exposición antibiótica. Se recogieron muestras de nasofaringe de cada sujeto y se realizó la secuenciación del gen ARNr 16S y estudios moleculares específicos (detección y cuantificación de ADN de neumococo, tipado capsular de *S. pneumoniae* y array molecular de 15 virus respiratorios). Se recogieron datos epidemiológicos y clínicos, incluyendo la duración de la lactancia materna, el estado de vacunación y la exposición a antibióticos antes de la recogida de la muestra.

Los principales resultados identificaron una composición de microbiota nasofaríngea significativamente distinta en función del estado de salud respiratoria del individuo. En los niños sanos se identificó una microbiota nasofaríngea rica y diversa, con mayor abundancia de especies comensales como *D. pigrum*, *M. lincolnii* y *Corynebacterium* spp. En el otro extremo se identificó una microbiota asociada a la ENI con muy poca riqueza y diversidad. La microbiota nasofaríngea asociada a EIN también se caracterizó por una mayor abundancia del género *Streptococcus*, mayores tasas de portadores y carga de *S. pneumoniae* en nasofaringe (frecuentemente serotipos invasivos y cubiertos por la vacuna VNC13), una menor abundancia de bacterias comensales y una mayor proporción de infección viral en comparación con niños sanos. El perfil de microbiota nasofaríngea asociada a los niños con infección viral banal se caracterizó por niveles intermedios de riqueza y diversidad entre ambos grupos de sujetos, los niños sanos y los casos de ENI, así como también abundancia intermedia de *D. pigrum* y otras bacterias. Estas diferencias detectadas en la microbiota nasofaríngea de acuerdo al estado de salud respiratoria permitieron clasificar con elevada precisión los casos de ENI y diferenciarlos de los controles. Por otro lado, tanto una duración de la lactancia materna superior a 6 meses, como la vacunación y el tratamiento antibiótico para la ENI tuvieron un efecto significativo en la composición de microbiota nasofaríngea en niños. Estos dos últimos factores se relacionaron con una mayor abundancia en nasofaringe de bacterias típicas de la cavidad oral. El uso de antibiótico más de 72 horas se asoció con una mayor abundancia de estreptococos del grupo *viridans* y de *Staphylococcus*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas*.

La conclusión de nuestro estudio fue que en los pacientes con ENI se produce una disbiosis de la microbiota nasofaríngea caracterizada por el aumento de *S. pneumoniae* y la reducción de bacterias comensales. Estas perturbaciones tienen valor diagnóstico para diferenciar los casos de ENI de controles sanos y niños con infección viral. La microbiota nasofaríngea está, además, fuertemente influenciada por la lactancia materna, la vacunación neumocócica y la toma de antibióticos. La vacunación, y especialmente la toma de antibióticos, dejan un vacío en el nicho ecológico de la nasofaringe que es reemplazado de forma rápida por bacterias típicas de la cavidad oral, y en el caso de los antibióticos, también por bacterias estreptocócicas del grupo viridans y bacterias implicadas en infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

Tras este estudio realizamos uno muy similar pero en este caso enfocado en la diferente gravedad que presentan las infecciones por *Bordetella pertussis* en niños menores de 1 año. Este infección puede ser mortal y de alta gravedad en algunos de los pacientes y como en el caso de la EIN en ocasiones hay discrepancia entre el diagnóstico clínico de tosferina (enfermedad de declaración obligatoria causada por esta bacteria) y la confirmación microbiológica.

El tercer estudio que se comentará es el rol de la microbiota nasofaríngea en la gravedad de la infección respiratoria por rino/enterovirus un virus que en la inmensa mayoría de los niños produce un proceso banal o asintomático pero que en algunos puede relacionarse con enfermedad potencialmente grave que requiere ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos. En este estudio demostramos como los pacientes con enfermedad grave han perdido diversidad y riqueza en su microbiota siendo esta dominada por los géneros *Haemophilus y Moraxella*.

Por último, se comentará el profundo impacto que tuvo la pandemia COVID-19 en la microbiota nasofaríngea. Se presentarán resultados que comparan la microbiota nasofaríngea de niños sanos antes de la pandemia vs la de niños sanos confinados durante la primera ola pandémica así como

las diferencias encontradas en la microbiota nasofaríngea de adultos con infección SARS-CoV-2 de acuerdo a la sintomatología de esta infección.

Para concluir la charla se realizarán preguntas abiertas sobre la posibilidad de que existan otros patobiontes en la microbiota nasofaríngea que podrían estar asociados con enfermedades que hasta la fecha habíamos considerados como no transmisibles como puede ser la enfermedad cardiovascular o el Alzheimer. Estudios muy recientes muestran que ciertos microorganismos podrían transmitirse entre individuos que tienen un contacto estrecho como son convivientes en el hogar, parejas o familiares.

Es necesaria una apuesta firme de las autoridades sanitarias y de investigación para profundizar en estos hallazgos que si se confirman podrían cambiar en un futuro la clasificación de estas enfermedades no trasmisibles a enfermedades transmisibles. El posible impacto es la posibilidad de realizar terapia dirigida contra los microorganismos responsables de la enfermedad así como medidas preventivas para cortar la transmisión.

Bibliografía

1. Chandra H, Sharma KK, Tuovinen OH, Sun X, Shukla P. Pathobionts: mechanisms of survival, expansion, and interaction with host with a focus on Clostridioides difficile. Gut Microbes. 2021; 13(1): 1979882. doi: 10.1080/19490976.2021.1979882.
2. Jochum L, Stecher B. Label or concept - What is a pathobiont? Trends Microbiol. 2020; 28(10): 789-92. doi: 10.1016/j.tim.2020.04.011.
3. Penela-Sánchez D, Rocafort M, Henares D, Jordan I, Brotons P, Cabrerizo M, et al. Impact of the bacterial nasopharyngeal microbiota on the severity of genus enterovirus lower respiratory tract infection in children: A case-control study. Pediatr Pulmonol. 2023; 58(6): 1728-37. doi: 10.1002/ppul.26393.
4. Sánchez-Manubens J, Henares D, Muñoz-Almagro C, Brotons de Los Reyes P, Timoneda N, Antón J. Characterization of the nasopharyngeal microbiome in patients with Kawasaki disease. An Pediatr (Engl Ed). 2022; 97(5): 300-9. doi: 10.1016/j.anpede.2022.08.001.
5. Rocafort M, Henares D, Brotons P, Launes C, Fernandez de Sevilla M, Fumado V, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the nasopharyngeal microbiota of children and adults self-confined at home. Viruses. 2022; 14(7): 1521. doi: 10.3390/v14071521.
6. Rocafort M, Henares D, Brotons P, Barrabeig I, Launes C, Merdrignac L, et al. Exploring the nasopharyngeal microbiota composition in infants with whooping cough: A test-negative case-control study. PLoS One. 2021; 16(10): e0259318. doi: 10.1371/journal.pone.0259318.
7. Henares D, Rocafort M, Brotons P, de Sevilla MF, Mira A, Launes C, et al. Rapid increase of oral bacteria in nasopharyngeal microbiota after antibiotic treatment in children with invasive pneumococcal disease. Front Cell Infect Microbiol. 2021; 11: 744727. doi: 10.3389/fcimb.2021.744727.
8. Henares D, Brotons P, de Sevilla MF, Fernandez-Lopez A, Hernandez-Bou S, Perez-Argüello A, et al. Differential nasopharyngeal microbiota composition in children according to respiratory health status. Microb Genom. 2021; 7(10): 000661. doi: 10.1099/mgen.0.000661.
9. Dietl B, Henares D, Boix-Palop L, Muñoz-Almagro C, Garau J, Calbo E. Related factors to Streptococcus pneumoniae invasive infection and clinical manifestations: The potential role of nasopharyngeal microbiome. Front Med (Lausanne). 2021; 8: 650271. doi: 10.3389/fmed.2021.650271.
10. Camelo-Castillo A, Henares D, Brotons P, Galiana A, Rodríguez JC, Mira A, Muñoz-Almagro C. Nasopharyngeal microbiota in children with invasive pneumococcal disease: Identification of bacteria with potential disease-promoting and protective effects. Front Microbiol. 2019; 10: 11. doi: 10.3389/fmicb.2019.00011.
11. Lanaspa M, Bassat Q, Medeiros MM, Muñoz-Almagro C. Respiratory microbiota and lower respiratory tract disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017; 15(7): 703-11. doi: 10.1080/14787210.2017.1349609.
12. Sánchez-Manubens J, Henares D, Muñoz-Almagro C, Brotons de Los Reyes P, Timoneda N, Antón J. Characterization of the nasopharyngeal microbiome in patients with Kawasaki disease. An Pediatr (Engl Ed). 2022; 97(5): 300-9. doi: 10.1016/j.anpede.2022.08.001.
13. Garcia-Beltran C, Malpique R, Carbonetto B, González-Torres P, Henares D, Brotons P, et al. Gut microbiota in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: Effects of randomized treatments. Pediatr Obes. 2021; 16(4): e12734. doi: 10.1111/ijpo.12734.
14. Mulhall H, Huck O, Amar S. Porphyromonas gingivalis, a long-range pathogen: Systemic impact and therapeutic implications. Microorganisms. 2020; 8(6): 869. doi: 10.3390/microorganisms8060869.
15. Ryder MI. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. J Periodontol. 2020; 91(Suppl 1): S45-9. doi: 10.1002/JPER.20-0104.
16. Elwishahy A, Antia K, Bhusari S, Ilechukwu NC, Horstick O, Winkler V. Porphyromonas gingivalis as a risk factor to Alzheimer's disease: A systematic review. J Alzheimers Dis Rep. 2021; 5(1): 721-32. doi: 10.3233/ADR-200237.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Microbiota, enfermedades infecciosas y microbiología clínica. SEMiPyP-GEMBIOTA

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Beneficio del empleo de probióticos junto a fármacos en las enfermedades infecciosas

Silvana Teresa Tapia Paniagua

Vocal grupo GEMBIOTA (SEIMC)

Correspondencia: stapia@uma.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):108-111

Los probióticos son microorganismos que administrados en cantidades adecuadas tienen un impacto positivo en la salud del hospedador (Hill *et al.*, 2014). Desde hace décadas se han enumerado numerosas propiedades asociadas a su administración, aunque los metaanálisis y estudios recientes indican que, en ciertos contextos, el uso de probióticos en el tratamiento clínico no ejerce un efecto claro y significativo (Suez *et al.*, 2019; Ma *et al.*, 2023); es por ello, que hoy en día los probióticos siguen siendo objeto de estudio con el fin de conocer los mecanismos por los cuales puedan influir y llevar a cabo el efecto terapéutico deseado *in vivo*, o conocer nuevos beneficios achacables a su administración. Entre ellos, se encuentran los estudios publicados recientemente que avalan mediante estudios *in vivo* e *in vitro* una serie de ventajas con el uso combinado de probióticos junto con medicamentos, incrementando el éxito del tratamiento. Las teorías que intentan explicar estos procesos son diversos, enfocadas principalmente a estudios de sinergias con medicamentos, destrucción de posibles biopelículas, o *biofilms*, prevenir o restablecer la disbiosis intestinal, o su implicación en la disponibilidad y eficacia de fármacos.

Teorías de prevención de mutantes y sinergia de medicamentos

La prevención de mutantes hace referencia al protocolo por el cual se intenta eliminar o disminuir aquel porcentaje de bacterias capaz de resistir la dosis administrada de antibióticos. Para ello, se trabaja con una ventana de selección de mutantes, que hace referencia al rango de concentración de dicho medicamento por el cual se pueden inducir mutantes resistentes a los medicamentos. Esta ventana va desde la concentración mínima inhibitoria (CMI) hasta la concentración de prevención de mutantes (CPM) (Marcusson *et al.*, 2005). Dentro de este rango, las cepas sensibles disminuyen su número mientras que se van seleccionando aquellas que son resistentes. Sin embargo, la administración de medicamentos antimicrobianos requiere de unas dosis, o rango, por encima del cual tiene efectos perjudiciales para el paciente. Para evitar utilizar dosis altas de medicamentos, se suelen utilizar combinaciones de varios de ellos, aunque se ha visto que esto no siempre resulta en un efecto sumatorio de sus efectos por separado. Un efecto sinérgico mejora la eficacia del medicamento sin incrementar las concentraciones de cada medicamento por separado, por tanto, evita la aparición de bacterias resistentes a esa combinación, sin producir los efectos adversos o tóxicos de las concentraciones mayores (Marcusson *et al.*, 2005). El efecto sinérgico es algo que se busca y no solo en los antibióticos, sino también en otros productos como las vacunas, que se consigue con el uso de adyuvantes.

En ocasiones, los probióticos ayudan a combatir la infección, ya que muchos muestran actividad antimicrobiana contra microorganismos patógenos a través de la producción de ácidos orgánicos, bacteriocinas y péptidos (Yap *et al.*,2021), lo cual ayuda a evitar la infección, o a su avance, y ser un apoyo al uso de antibióticos. Por ejemplo, en el caso de las sustancias bioactivas producidas por las bacterias acido lácticas incluyen el peróxido de hidrógeno, el ácido láctico, acetaldehído, péptidos antimicrobianos y bacteriocinas, estas últimas pueden actuar formando poros en las células diana

inhibiendo la síntesis de pared celular. Otros mecanismos implicados pueden estar basados en la producción de quitinasas y dextranasas por parte de varias cepas de *Bacillus,* que inhiben el crecimiento de ciertos patógenos, así como la estimulación de la producción de enzimas que hidrolizan toxinas bacterianas y/o modifican los receptores de las mismas en el anfitrión (Kwoji *et al.*, 2021); o el efecto de *Lactobacillus brevis* junto a la vitamina D3 que según los autores del trabajo, reducía potencialmente la adherencia de *Helicobacter pylori* a las células de adenocarcinoma gástrico (Nabavi-Ra *et al.* 2023). Sin embargo, el uso de un microorganismo vivo junto a antibiótico, puede implicar el posible riesgo de transferencia de genes de resistencia por parte de bacterias resistentes, a la/s cepas probiótica/s (Singh *et al.*, 2011). Para evitar este hecho, se está estudiando el posible uso de postbióticos, o extractos, que no impliquen células vivas, como el extracto de *L. plantarum* junto a cotrimoxazol para actuar frente a *S. typhimurium,* disminuyendo su CMI frente a ciprofloxacina y ceftriaxona (Rishi *et al.*,2011); o el efecto antimicrobiano frente a cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a antibióticos, al combinar tetraciclina con los productos de la fermentación de probióticos (Soleymanzadeh *et al.*, 2018), frente *a Acinetobacter baumannii* en combinación con colistina (Lee *et al.*,2023). O bien, el efecto sinérgico de los productos extracelulares de *Bifidobacterium breve* YH68 con ciertos antibióticos frente a *Clostridium difficile* (Yang *et al.*, 2018).

Teoría del *biofilm*

Las biopelículas, o *biofilms*, son estructuras formadas por diversas poblaciones bacterianas que, alcanzado un número mínimo de células, o *quorum*, comienzan a sintetizar una estructura polisacarídica, laxa, en la que se transportan nutrientes, metabolitos y moléculas implicadas en la señalización. Esta estructura, además de darle protección física, resistencia en entornos hostiles y a la acción del sistema inmunitario del huésped, aporta una mayor resistencia a la acción y/o accesibilidad a los antibióticos. Esto hace necesario en ocasiones incrementar la dosis para aumentar las probabilidades de éxito y accesibilidad al lugar de la infección. Es por ello, que destruir las biopelículas bacterianas para permitir la administración de una dosis reducida de antibiótico es una nueva estrategia para el tratamiento frente a patógenos, como en el caso de *H. pylori* (Coticchia *et al.*, 2016). Hoy en día muchos trabajos de investigación están enfocados a hacer tratamientos efectivos frente a las infecciones. Todos ellos se basan en mecanismos capaces de destruir el *biofilm*, o interrumpir sus mecanismos de formación en cualquiera de sus tres etapas básicas: adhesión, maduración y dispersión, ya sea mediante aumentando la concentración de indol en la biopelícula para regular negativamente el sistema de *quorum sensing*; la liberación de moléculas solubles que suprimen la expresión de genes implicados en la síntesis de *biofilm*; la inhibición de factores de virulencia relacionadas con el *quorum* (proteasas, productos extracelulares, elastasa, motilidad o la producción de procianina), produciendo ácido láctico en el medio para disminuir grupos sensibles al pH bajo; reduciendo la expresión de genes implicados en tolerar pH bajos o suprimiendo la producción de productos extracelulares de patógenos (Meroni *et al.*, 2021).

Teoría gastrointestinal

Los procesos infecciosos afectan o alteran la microbiota, a eso, se le suma los efectos producidos por los medicamentos antimicrobianos. Los efectos más inmediatos sobre la microbiota son la pérdida de riqueza y diversidad y remplazándose unas especies sensibles a antibióticos por otras resistentes, así como la alteración de la producción de metabolitos, no restaurándose hasta bastante después de que el patógeno desaparece y el tratamiento deja de administrarse. Una etapa crítica ocurre en bebés y niños de corta edad, pudiendo reducir las tasas de colonización de grupos microbianos considerados beneficiosos, y aumentar el riesgo de que lo hagan cepas multirresistentes. Por lo que el restablecimiento de la microbiota, o una ayuda para que dicho proceso se lleve en menor tiempo, puede darse gracias a la administración de probióticos. La administración de probióticos puede tener efectos positivos en términos de protección y recuperación de la microbiota gastrointestinal, incrementando la abundancia de grupos beneficiosos, reduciendo los potencialmente patógenos y neutralizando las toxinas. En el caso de la infección y tratamiento frente a la infección por *H. pylori* se ha visto un incremento en *L. rhamnosus* GMNL-74 o *L. acidophilus* GMNL-185 incrementa la abundancia de *Bifidobacterium* spp. y *Akkermansia muciniphilia* en ratones infectados con *H. pylori* (Ji and Yang, 2020).

Probióticos en la disponibilidad y eficacia de las drogas y fármacos

La administración oral de medicamentos es la ruta de administración más sencilla, económica y fácil de realizar pero no está libre de interacciones con la comida, con otros medicamentos, con la microbiota, o con los probióticos cuando se co-administran. Los probióticos pueden influir en la farmacocinética afectando a la absorción y composición o actividad metabólica de la microbiota intestinal, y por tanto, también de la disponibilidad de los fármacos (Guthrie and Kellie, 2019; Purdel *et al.*, 2023). Entre los mecanismos que se han descrito están la alteración de propiedades gastrointestinales, como el pH intestinal local debido a la producción de ácidos grasos de cadena corta. Esto aumentaría el tiempo de tránsito intestinal y modificaría el grosor del moco. También podría influir en la expresión de transportadores intestinales involucrados en el paso de medicamentos a través de la pared intestinal. Mientras, la alteración de la composición y abundancia de los componentes de la

microbiota, así como cambios en su actividad enzimática, puede incrementar o inhibir la actividad del medicamento; afectar al metabolismo de los medicamentos, a su toxicidad, biodisponibilidad, favorecer la difusión de membrana o el transporte activo y eficacia (Purdel *et al.*, 2023). El metabolismo bacteriano puede modificar bioquímicamente los fármacos, incluido los antibióticos, catalizando la conversión de compuestos hidrofílicos en hidrófobos y absorbibles. Así mismo, pueden transformarlos en compuestos bioactivos, bioinactivos (cloranfenicol y metronidazol) e incluso, tóxicos. Todo ello afecta a la farmacocinética de los compuestos originales (Kim, 2015). Dado que muchos componentes de la microbiota pertenecen a especies consideradas probióticas, se podría deducir que estos efectos ser varían incrementados con la co-administración de los mismos.

Probióticos y antibióticos

Está bien documentado el efecto potencialmente negativo de los antibióticos sobre los componentes bacterianos de la microbiota, sobre todo intestinal, del hospedador. Algunas de estas consecuencias indeseables más inmediatas, a corto plazo, son efectos a nivel fisiológico y local como la aparición de diarrea, exceso de producción de gases, inflamación intestinal y dolor, entre otros. Esta sintomatología suele revertir por sí misma de forma espontánea en las 2-8 semanas posteriores, pero factores como la edad, estado de salud, hábitos dietéticos o el espectro del tratamiento antibiótico establecido, puede dificultar estos procesos. Es por ello, que el uso de probióticos antes o después de la intervención con antibióticos puede ayudar a la mitigación o ausencia de dichos síntomas, así como el restablecimiento de la eubiosis intestinal. Aunque revisiones recientes parecen no establecer diferencias destacables en los índices de diversidad y composición taxonómica entre los grupos suplementados con probióticos y los controles. Sí parece mantener el nivel de *Bifidobacterias*, grupo bacteriano de relevancia, sobre todo en las primeras etapas de desarrollo, por lo que se puede considerar beneficiosa la suplementación con probióticos en recién nacidos durante la terapia con antibióticos (Zong *et al.*,2021). Algunos autores recomiendan la administración de antibióticos al menos dos horas antes o después del probiótico bacteriano para no reducir la eficacia de especies probióticas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium,* o proteger grupos presentes en la microbiota como *Blautia* y *Roseburia,* la primera caracterizada por su actividad antimicrobiana, y *Roseburia* por su efecto inmunoestimulante. Aunque son efectos beneficiosos, según varios autores, la tendencia es que esto ocurra también de forma espontánea y en el contexto clínico, exactamente se desconoce cuándo se puede recurrir a un efecto beneficioso. Es decir, pacientes con un riesgo inicial bajo de diarrea, no se beneficiarían de la suplementación con probióticos. Sin embargo, dado los innumerables factores y variables que pueden intervenir, se debe seguir estudiando e investigando para esclarecer en qué circunstancias o en qué condiciones el uso de ambos sería beneficioso para el paciente (Éliás *et al.*, 2023). Una de las más recientes aproximaciones que se están llevando a cabo, son los estudios metabolómicos que ha permitido conocer el efecto de algunos antibióticos sobre el metabolismo y crecimiento de algunos probióticos, como por ejemplo, el efecto de la amoxicilina sobre el metabolismo de la arginina y prolina en *Lactobacillus* (Porcel *et al.*, 2023).

En conclusión, a los probióticos se le han descrito efectos antibacterianos, antibiopelícula, antivirulencia y antiquorum, entre otros, mediante la producción de numerosos compuestos antagonistas como ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno, compuestos de bajo peso molecular, biosurfactantes, bacteriocinas. Además, sobre el hospedador, los probióticos estabilizan la función de barrera epitelial y modulan positivamente el sistema inmunológico, lo que hace que sean buenos candidatos para su uso junto a otros medicamentos, durante las enfermedades infecciosas. Sin embargo, dada la complejidad de los organismos, y de los mecanismos implicados, en el eje probióticos-microbiota-hospedador, se requieren de más estudios para comprender los mecanismos y poder establecer pautas exitosas.

Bibliografía

- Coticchia JM, Sugawa C, Tran VR, Gurrola J, Kowalski E, Carron MA. Presence and density of Helicobacter pylori biofilms in human gastric mucosa in patients with peptic ulcer disease. J Gastrointest Surg. 2006; 10: 883-9. https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.12.009.
- Éliás AJ, Barna V, Patoni C, et al. Probiotic supplementation during antibiotic treatment is unjustified in maintaining the gut microbiome diversity: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2023; 21: 262. https://doi.org/10.1186/s12916-023-02961-0.
- Guthrie L, Kelly L. Bringing microbiome-drug interaction research into the clinic. EBioMedicine. 2019; 44: 708-15. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.009.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 11: 506-14. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66.
- Ji J, Yang H. Using probiotics as supplementation for Helicobacter pylori antibiotic therapy. Int J Mol Sci. 2020; 21(3): 1136. https://doi.org/10.3390/ijms21031136.
- Kim DH. Gut microbiota-mediated drug-antibiotic interactions. Drug Metab Dispos. 2015; 43(10): 1581-9. doi:10.1124/dmd.115.063867.
- Kwoji ID, Aiyegoro OA, Okpeku M, Adeleke MA. Multi-strain probiotics: Synergy among isolates enhances biological activities. Biology. 2021; 10: 322. https://doi.org/10.3390/biology 10040322.
- Lee JH, Kim J, Kim GY. Synergistic effects of a probiotic culture extract and antimicrobial combinations against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Medicina (Kaunas). 2023; 59(5): 947. https://doi.org/10.3390/medicina59050947.
- Ma T, Shen X, Shi X, Sakandar HA, Quan K, Li Y, et al. Targeting gut microbiota and metabolism as the major probiotic mechanism-An evidence-based review. Trends Food Sci Technol. 2023; 138: 178-98. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.06.013.
- Marcusson LL, Olofsson SK, Lindgren PK, Cars O, Hughes D. Mutant prevention concentrations of ciprofloxacin for urinary tract infection isolates of Escherichia coli. J Antimicrob Chemother. 2005; 55: 938-43. https://doi.org/10.1093/jac/dki136.

- Meroni G, Panelli S, Zuccotti G, Bandi C, Drago L, Pistone D. Probiotics as therapeutic tools against pathogenic biofilms: Have we found the perfect weapon? Microbiol Res. 2021; 12: 916-37. https://doi.org/10.3390/microbiolres12040068.
- Nabavi-Rad A, Jamshidizadeh S, Azizi M, Yadegar A, Robinson K, Monaghan TM, Zali MR. The synergistic effect of Levilactobacillus brevis IBRC-M10790 and vitamin D3 on Helicobacter pylori-induced inflammation. Front Cell Infect Microbiol. 2023; 13: 1171469. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1171469.
- Purdel C, Ungurianu A, Adam-Dima I, Margină D. Exploring the potential impact of probiotic use on drug metabolism and efficacy. Biomed Pharmacother. 2023; 161: 114468. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114468.
- Rishi P, Preet S, Kaur P. Effect of L. plantarum cell-free extract and co-trimoxazole against Salmonella typhimurium: a possible adjunct therapy. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2011; 10: 9. doi: 10.1186/1476-0711-10-9.
- Singh A, Preet S, Rishi, P. Augmentation of antimicrobial activity of conventional antibiotics by cell-free extract of L. plantarum. J Antibiot. 2011; 64: 795-8. https://doi.org/10.1038/ja.2011.92.
- Suez J, Zmora N, Segal E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nat Med. 2019; 25: 716-29. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x.
- Soleymanzadeh Moghadam S, Khodaii Z, Fathi Zadeh S, Ghooshchian M, Fagheei Aghmiyuni Z, Mousavi Shabestari T. Synergistic or antagonistic effects of probiotics and antibiotics-alone or in combination- on antimicrobial-resistant Pseudomonas aeruginosa isolated from burn wounds. Arch Clin Infect Dis. 2018; 13: e63121. https://doi.org/10.5812/archcid.63121.
- Yang J, Yang H. Effect of Bifidobacterium breve in combination with different antibiotics on Clostridium difficile. Front Microbiol 2018; 9: 2953. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02953.
- Yap PC, Ayuhan N, Woon JJ, Teh CSJ, Lee VS, Azman AS, et al. Profiling of potential antibacterial compounds of lactic acid bacteria against extremely drug resistant (XDR) Acinetobacter baumannii. Molecules. 2021; 26: 1727. https://doi.org/10.3390/molecules26061727.
- Zhong H, Wang XG, Wang J, Chen YJ, Qin HL, Yang R. Impact of probiotics supplement on the gut microbiota in neonates with antibiotic exposure: an open-label single-center randomized parallel controlled study. World J Pediatr. 2021; 17: 385-93. https://doi.org/10.1007/s12519-021-00443-y.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Trastornos funcionales digestivos. SLNG

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Eje microbiota-intestino-cerebro

Christian Boggio-Marzet

Médico Pediatra Gastroenterólogo. Master en Microbiota, Probióticos y Prebióticos. Universidad Europea. Director Maestría en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Universidad del Salvador. Director Carrera de Especialista en Gastroenterología Pediátrica, Universidad de Buenos Aires. Coordinador Grupo de Trabajo Gastroenterología & Nutrición Pediátrica. Hospital "Dr. I. Pirovano". Buenos Aires. Argentina. Presidente de la Asociación de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (GENUP).

Correspondencia: cboggio35@hotmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):112-114

Resumen

La microbiota humana está compuesta por diferentes poblaciones de microorganismos comensales y simbióticos, en su mayoría bacterias, localizados a lo largo del tracto gastrointestinal con mayor predominancia en el colon. Sabemos que el proceso de colonización si bien comienza al nacimiento, continúa a lo largo de toda la vida, siendo condicionado por factores genéticos y epigenéticos. Si bien la microbiota interviene en la facilitación de procesos digestivos y metabólicos de ciertos nutrientes como la síntesis de vitaminas, juega además un rol crucial inmunológico, afectando la actividad metabólica y cerebral generando una verdadera comunicación cerebro-intestinal bidireccional entre estos dos entornos, integrando el sistema nervioso central (SNC), periférico (SNP) y autónomo (SNA).

El eje cerebro-intestinal interviene en un diálogo bidireccional para establecer diferentes estados moleculares, celulares y funcionales. Existen entonces tres vías de comunicación paralelas pero a la vez interconectadas para transmitir señales inflamatorias entre el tracto gastrointestinal y el SNC.

La interconexión cerebro-intestinal se realiza a través de mensajes neuronales (via aferentes vagales), señales endocrinas a través de hormonas intestinales y mensajes inmunológicos a través de la secreción de citoquinas específicas. La microbiota contribuye al estado de equilibrio de este eje cerebro-intestinal a través de procesos inmunológicos y ampliando el campo de acción del sistema inmune de dicho eje. Las alteraciones del eje microbiota-intestino-cerebro no solo se relacionan con trastornos inmunológicos o metabólicos sino además con enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, la ansiedad, así como los trastornos de la conducta y del desarrollo.

Es importante entonces poder entender estas tres rutas de interacción del eje cerebro-intestinal: la ruta sistémica-humoral, la ruta inmune-celular y la ruta neuronal.

La ruta sistémica-humoral se caracteriza por la liberación de citoquinas proinflamatorias (IFN-ϒ, IL-1β, IL-6 y TNF-α) y otros factores inmunológicos desencadenada por inflamación intestinal con punto de partida de estados de infección, disbiosis o la presencia de antígenos alimentarios. La circulación de estos factores proinflamatorios puede alterar las uniones estrechas (*tight junctions*) y comprometer tanto la barrera vascular-intestinal como la integridad de la barrera vascular-cerebral. El incremento de la permeabilidad intestinal (*leaky gut*) favorecido por una disrupción de la barrera del SNC es la puerta de entrada para toxinas, moléculas del lumen intestinal y patógenos que llegan al parénquima cerebral, activando células inmunes y desencadenando neuroinflamación. Es sabido que algunos trastornos neurológicos están asociados con aumento de la permeabilidad intestinal y la restauración de la función de la barrera intestinal mejora las algunos componentes conductuales en modelos murinos. Esto ha demostrado las propiedades neuroinmunomoduladoras no solo de la microbiota intestinal sino de los componentes que secretan. También se ha demostrado que el desarrollo y la maduración de los astrocitos y la microglía están modulados por señales dependientes de la microbiota.

La actividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) es el brazo eferente más importante del eje cerebro-intestinal. Se ha visto que los estresores ambientales o las respuestas

periféricas a la inflamación intestinal están integradas en el SNC y activan el eje HPA quien es el encargado de la liberación de glucocorticoides de la glándula adrenal. Esta hormona del estrés puede restablecer la homeostasis o favorecer la disfunción gastrointestinal modulando la actividad inmune celular entérica, la función intestinal y la composición de la microbiota. El estrés inducido por la disbiosis puede activar inflamación intestinal a través de la liberación de citoquinas.

Evaluando la ruta inmune-celular podemos decir que las células del sistema inmune intestinal pueden regular directamente la homeostasis neuroinmune y las respuestas cerebrales a la inflamación. Se ha demostrado que los antígenos intestinales estimulan la diferenciación de células B en células plasmáticas secretoras de IgA quienes son las encargadas de controlar las comunidades microbianas. Las enfermedades autonimunes del sistema nervioso inducen una reubicación masiva de las células plasmáticas secretoras de IgA en el cerebro y la médula espinal atenuando la neuroinflamación.

En la ruta neuronal es sabido que existen comunicaciones entre el tracto gastrointestinal y el SNC a través de señales inflamatorias neuronales responsables del restablecimiento de la homeostasis. Los aferentes neuronales vagales están equipados con receptores capaces de sensar moduladores inflamatorios en el microambiente intestinal. La regulación central de la inflamación intestinal se realiza a través de la vía descendente del vago desde el núcleo dorsal. Las fibras eferentes colinérgicas vagales estimulan neuronas entéricas que inhiben la liberación de citoquinas inflamatorias de los macrófagos (IL-1β, IL-6, IL-18 y TNF-α). La sensibilidad visceral se retransmite en el SNC, a través de aferentes sensoriales nociceptivos de la raíz dorsal del ganglio que terminan en el asta dorsal de la médula espinal. Los mediadores inflamatorios como la 5-HT, histamina, IL-6 y TNF-α que son liberados de las células inmunes entéricas activades potencian la activación de canales dependientes de voltaje e inducen excitabilidad de las neuronas nociceptivas. Sin embargo, además de promover el dolor inflamatorio, las neuronas nociceptivas de la raíz dorsal del ganglio protegen contra infecciones por patógenos intestinales, limitando la colonización intestinal, la invasión y diseminación a través de diferentes mecanismos.

La microbiota intestinal modula el neurodesarrollo a través de los componentes de la pared celular así como a través de la regulación de citoquinas via circulación sistémica. Uno de esos componentes de pared celular son los fragmentos de peptidoglicanos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica y activar receptores de reconocimiento (pattern recognition receptors-PRRs) en el cerebro. Estos receptores se expresan ampliamente en la placenta y en el cerebro en diferentes estadíos del neurodesarrollo. El reconocimiento de peptidoglicanos en el desarrollo de la corteza prefrontal y el cerebelo regula la sinaptogénesis. A través de la modulación de los procesos de neurodesarrollo, estos peptidoglicanos pueden afectar el comportamiento social, la ansiedad y los trastornos del espectro autista. También se ha visto que ciertas citoquinas al llegar al SNC pueden tener impacto directo en varios procesos del neurodesarrollo incluyendo la neurogénesis, gliogénesisy la migración neuronal.

Es importante también, remarcar el concepto de activación materna inmmune (MIA). Se ha estudiado diferentes factores inflamatorios maternos que pueden estar asociados con un riesgo aumentado de trastornos del neurodesarrollo en el feto, probablemente relacionado a una falta de desarrollo de la barrera hematoencefálica. Se demostró que la IL-17 es una de las citoquinas indispensables en MIA. La microbiota intestinal es capaz de afectar los niveles de IL-17 y la inmunidad de las mucosas en su conjunto al regular el equilibrio entre las células Th17 y las células Treg. Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) son otros metabolitos que también se ha encontrado que regulan las células Th17 y Treg. Además de la regulación microbiana del equilibrio entre las células Treg y Th17, otras interleukinas también estimulan la producción de IL-17. Por ejemplo, se ha descubierto que la secreción de IL-6 por las células dendríticas en el intestino delgado promueve la producción de IL-17 en mujeres embarazadas durante la inflamación, lo que indica su papel en la MIA. Otra citoquina que desempeña un papel en la MIA es la IL-6 ya que puede afectar la activación de las células Th17 y, a su vez, afectar las concentraciones de IL-17. Además de esta función indirecta, la IL-6 también actúa directamente sobre las neuronas para inducir la sinaptogénesis transcripcional y el aumento de los niveles prenatales de IL-6 promueve la densidad de las sinapsis glutamatérgicas e interrumpe la conectividad del hipocampo.

En resumen, la microbiota interactúa con el sistema nervioso principalmente de tres maneras: la regulación del metabolismo (principalmente a través de hormonas y neurotransmisores), modulación de la respuesta inmune y mediación directa de neuronas o señalización neuronal. La comunicación bidireccional de las señales inflamatorias a través del eje intestino-cerebro son importantes para la regulación de conductas fisiológicas así como para enfermedades asociadas a la inflamación. En la dirección aferente, las células inmunitarias intestinales pueden reclutarse en el cerebro, pero las señales inflamatorias iniciales que se detectan y sus mecanismos de acción en el cerebro son desconocidos. Cómo el cerebro regula la inflamación intestinal en la dirección eferente también es poco claro. La microbiota intestinal se ha convertido en un regulador clave de las células inmunes en el eje intestinal, y la disbiosis se ha asociado con varias enfermedades y factores de riesgo asociados a la inflamación, incluido el envejecimiento, la dieta y el stress. Sin embargo, si la disbiosis juega un papel causal o casual en este contexto es todavía una pregunta sin respuesta.

Se ha aceptado que las intervenciones terapéuticas, como los probióticos, los prebióticos, los sinbióticos, la dieta y la

transferencia de materia fecal, son prometedoras en los trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo, aunque ha habido una gran cantidad de datos provenientes de experimentos con animales, la evidencia en humanos aún es insuficiente.

Tratar de descifrar los mecanismos fundamentales para la señalización inflamatoria a lo largo del eje cerebro-intestinal es fundamental para nuestra comprensión de la comunicación neuroinmune y el punto de partida para facilitar el desarrollo de terapias inmunomoduladoras para enfermedades gastrointestinales y neurológicas.

Bibliografía

- González Olmo BM, Butler MJ, Barrientos RM. Evolution of the human diet and its impact on gut microbiota, immune responses, and brain health. Nutrients. 2021; 13: 196.
- García-Bueno B, Caso JR, Leza JC. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: Damaging and protective mechanisms. Neurosci Biobehav Rev. 2008; 32: 1136-51.
- Tengeler AC, Kozicz T, Kiliaan AJ. Relationship between diet, the gut microbiota, and brain function. Nutr. Rev. 2018; 76: 603-17.
- Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M et al. The microbiota gut-brain axis. Physiol Rev. 2019; 99: 1877-2013.
- Rothhammer V, Mascanfroni ID, Bunse L, Takenaka MC, Kenison JE, Mayo L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. Nat Med. 2016; 22: 586-97.
- Scott SA, Fu J, Chang PV. Microbial tryptophan metabolites regulate gut barrier function via the aryl hydrocarbon receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020; 117: 19376-87.
- de Theije CGM, Wopereis H, Ramadan M, van Eijndthoven T, Lambert J, Knol J, et al. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. Brain Behav Immun. 2014; 37: 197-206.
- Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim SV, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. Science. 2016; 351: 933-9.
- Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16: 461-78.
- Han VX, Patel S, Jones HF, Dale RC. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. Nat Rev Neurol. 2021; 17: 564-79.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Trastornos funcionales digestivos. SLNG

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Test del aire espirado: SIBO y más allá

Luis Bustos Fernández

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

Correspondencia: luisbustosfernandez@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):115-117

Introducción

Los desórdenes funcionales gastrointestinales han sido motivo de consulta frecuente tanto en el consultorio del médico generalista como en el del gastroenterólogo. Estos desórdenes funcionales se clasifican a través de los Criterios de ROMA. A partir de los Criterios de ROMA IV se acordó en llamarlos Trastornos de la Interacción Intestino Cerebro (TIIC). Se los define como a un grupo de desórdenes clasificados con síntomas GI, relacionados con una combinación de disturbios de la motilidad, hipersensibilidad visceral, función mucosal e inmune alterada, alteraciones en el procesamiento del SNC y alteraciones en la microbiota intestinal[1].

En el año 2021 se publicó el trabajo más grande de prevalencia mundial de los TIIC, utilizando los criterios de ROMA IV. Estos trastornos no solo incluían al Síndrome de Intestino Irritable (SII) cuya prevalencia es del 4,1%, sino que incorporaban a la diarrea funcional, la constipación funcional y la distensión abdominal funcional. Cuando evaluamos a los TIIC intestinales en su conjunto la prevalencia se eleva al 40,3%[2].

Evidencia del rol de la microbiota en el SII

En el último tiempo se han encontrado nuevas evidencias que demuestran el rol de la microbiota en la patogénesis del SII[3].

- Evidencias directas de una microbiota intestinal alterada:
  - SII post-infeccioso (SII-PI).
  - Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). Perfil fermentativo aumentado.
  - Microbiota colónica alterada.
- Evidencias indirectas de una microbiota intestinal alterada:
  - Cambios en el volumen/consistencia de las heces.
  - Desconjugación de las sales biliares.
  - Alteración de la composición/volumen de gas.
  - Fermentación.
  - Interacción alimentos-microbiota.
  - Mediadores de estado proinflamatorio.
- Evidencias terapéuticas al modular la microbiota Intestinal con:
  - Dieta.
  - Antibióticos.
  - Prebióticos/Probióticos.
  - Posbióticos.

La microbiota intestinal es un complejo ecosistema, el cual necesita de una adecuada abundancia y biodiversidad. Es fundamental el equilibrio entre distintas cepas, ya que cuando este se rompe se produce la disbiosis.

La disbiosis se define como un desbalance de la microbiota intestinal que resulta desfavorable a la salud digestiva[4]. El conflicto se plantea cuando se quiere hacer un diagnóstico de disbiosis en nuestra práctica clínica diaria. No todas las disbiosis son iguales. No es lo mismo la disbiosis de una persona que vive en una capital occidental que la de quien vive en la selva. La biodiversidad y la abundancia es distinta y por lo tanto los índices de disbiosis son distintos también, entonces, lo que es patológico para uno, puede no serlo para otro

Distintos tipos de mapeos sobre la microbiota intestinal se encuentran disponibles para el diagnostico de disbiosis pero la real utilidad en la práctica clínica es muy dudosa. Pertenecen más a la investigación y no a elementos que puedan cambiar nuestra terapéutica para los TIIC.

Test del aire espirado

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) es un trastorno caracterizado por un aumento anor-

mal de la población bacteriana en el intestino delgado. El término fue acuñado por Baker y Humel en 1939[5]. La prevalencia de SIBO en el SII varía según el método y los criterios utilizados para el diagnóstico[6,7].

El estándar de oro para el diagnóstico de SIBO fue inicialmente el cultivo de aspirado yeyunal. Mucho más sencillo y disponible es el test del aire espirado (TAE). Este utiliza un sustrato no absorbible, como la lactulosa, o absorbible, como la glucosa[8]. Los estudios con glucosa evalúan la presencia de SIBO en la parte proximal del intestino delgado, con muy baja sensibilidad y alta especificidad, por el contrario la lactulosa tiene como falso positivo el transito rápido del intestino delgado con alta sensibilidad y baja especificidad.

Existe consenso en considerar valores de hidrógeno superiores a 20 ppm en los primeros 90-100 minutos positivos para SIBO[9,10].

El área bajo la curva de hidrógeno, una forma de cuantificar prospectivamente la suma de las mediciones de hidrógeno obtenidas en la curva de tiempo, nos permite evaluar el nivel de fermentación total del paciente. Si a nosotros nos interesa evaluar no solo el SIBO sino la actividad fermentativa intestinal este dato es de suma importancia. En un trabajo en donde se evaluó la respuesta al *Sacharomyces boulardii* se vio que el área bajo la curva era la forma más efectiva para evaluar eficacia clínica en el SII[11].

También con el TAE se pueden medir intolerancias. En los pacientes con TIIC la intolerancias más frecuentes son a la lactosa, a la fructosa o a la combinación fructosa/sorbitol.

El intestino grueso alberga los organismos anaeróbicos que, a través de la fermentación, participan en el proceso de digestión. Estos microorganismos obtienen principalmente su energía descomponiendo los carbohidratos, los no digeridos, la fracción de polisacáridos de las paredes celulares de las plantas, y algunos almidones resistentes. Este proceso da como resultado la generación de ácidos grasos de cadena corta, CO_2, H_2 y CH_4[12]. Esto crea el potencial de producir grandes cantidades de gas dentro de la luz intestinal. En distintas ocasiones esta fermentación es muy importante para los síntomas de los TIIC.

Los subproductos de la fermentación bacteriana incluyen muchos gases. El metano (CH_4) es uno de ellos. La producción de CH_4 se ha relacionado con enfermedades como la constipación funcional, el SII con predominancia de constipación (SII-C), la diverticulosis y el cáncer de colon[13-15]. Estas asociaciones han despertado el interés por determinar si existe una relación causal entre el CH4 y estos síntomas.

El metano CH_4 se encuentra habitualmente en el colon, principalmente en sus segmentos terminales. Para que se lo pueda encontrar en el intestino delgado debe haber presencia de SIBO. Solo se puede medir el metano en los flatos y en el aire espirado a través de su absorción en la mucosa intestinal y su paso de la sangre a los pulmones.

SIBO

La presencia de microbiota en el intestino delgado era reconocida desde hace mucho tiempo, por ejemplo, en el síndrome de asa ciega. Estas bacterias o sus toxinas producían un daño mucosal, una competencia por los nutrientes con el huésped y desórdenes en el metabolismo bacteriano, este último era el que más se relacionaba con los TIIC produciendo fermentación de los carbohidratos no absorbibles y desconjugación de los ácidos biliares primarios. Los síntomas más comunes que podemos encontrar ante estas circunstancias son la flatulencia, distensión abdominal y diarrea.

Existen varios factores que nos protegen contra el desarrollo del SIBO como por ejemplo la acidez gástrica, la secreción bilio-pancreática, la actividad motora intestinal, una mucosa intestinal sin trastornos de la permeabilidad, la propia flora comensal y la válvula ileocecal[3].

Desde principios del siglo XX se han realizado numerosos trabajos que demuestran la presencia de SIBO en los pacientes con SII. Los porcentajes de relación varían del 20% a 70% de acuerdo a la metodología y al sustrato administrado[16].

¿Enfermedad o mecanismo fisiopatológico?

El concepto de enfermedad para el SIBO es difícil de encontrar de forma individual ya que, como explicamos, son múltiples las razones que pueden llevar a la aparición del SIBO. Daría la sensación que más que una enfermedad estaríamos frente a un mecanismo fisiopatológico alterado, el cual evidencia una inflamación de bajo grado con alteración de la permeabilidad intestinal y liberación de mediadores de la inflamación a partir de la disbiosis producida en el intestino delgado.

Cuando quiero diagnosticar SIBO hoy tengo herramientas como el Test de Aire espirado. La presencia de gas en el tubo digestivo tiene su origen en la aerofagia y la fermentación bacteriana con producción intraluminal de CO_2, H_2, CH_4 y S_2H. Todos ellos pueden ser medidos a través del TAE. En la actualidad los equipos más comunes del mercado miden solamente CO_2, H_2 y CH_4, siendo de más difícil acceso los equipos de medición de S_2H.

Al igual que cuando realizo cualquier estudio debo tener en claro que estoy midiendo, como lo quiero medir y que implicancia tendría en la terapéutica.

- ¿Qué estoy midiendo? El test de aire espirado mide fermentación bacteriana, que es la forma como quiero medir este proceso fermentativo.
- ¿Cómo lo quiero medir? El TAE ha demostrado eficacia en la medición del proceso fermentativo intestinal permitiéndonos definir el lugar donde se produce la fermentación (intestino delgado o colon) y el tiempo de tránsito orocecal a través del aumento del hidrógeno en el aire espirado.
- ¿Qué implicancia tendría en la terapéutica? La evaluación de los diferentes parámetros fermentativos nos permite

aplicar distintas variables terapéuticas modulando la microbiota intestinal.

Parámetros fermentativos. más allá del SIBO

Ya definimos que el SIBO está dado por el crecimiento de al menos 20 ppm de H_2 antes de los 90/100 minutos de haber ingerido el sustrato.Este SIBO puede estar acompañado de un aumento significativo del área bajo la curva del H_2, tanto en el intestino delgado como en el colon, a esto lo llamamos SIBO positivo con un perfil fermentativo aumentado. Cuando ese aumento significativo del área bajo la curva del H_2 se presenta después de los 90/100 minutos no podemos llamarlo SIBO, pero sí estamos ante la presencia de un perfil fermentativo colónico aumentado.

El otro elemento que nos permite evaluar el TAE es el tránsito intestinal oro-cecal. Para poder hacer esta evaluación es fundamental que el estudio se realice con sustrato Lactulosa, azúcar no absorbible, ya que si utilizáramos Glucosa se absorbe en el intestino delgado proximal y solo puede diagnosticar SIBO. Además debe tener una duración de al menos 180 minutos permitiendo la evaluación del tránsito lento oro-cecal. Cuando el aumento de los valores de H_2 se produce después de los 140 minutos hablamos de un tránsito lento. Este tránsito lento es común asociarlo con una flora metanogénica positiva. Llamamos Sobrecrecimiento Bacteriano Intestinal de Metano (IMO) a la presencia de más de 10 ppm de CH_4 en el aire espirado en cualquier momento del estudio. Cuando un estudio nos presenta un aumento de los valores de H_2 posterior a los 140 minutos y mediciones de CH_4 por arriba de las 10 ppm estamos ante un tránsito lento e IMO positivo.

En ocasiones la presencia de IMO positivo va acompañada de bajos niveles de H_2 en todo el estudio, esto se puede relacionar con que el H_2 es una fuente de producción de CH_4. A esto lo llamamos baja producción de H_2 con IMO positivo. Hay trazados que presentan bajo nivel de H_2 así como también bajo nivel de CH_4, en estos pacientes sospechamos la presencia de S_2H, gas tóxico sobre la mucosa intestinal con habitual presencia de diarreas.

Hemos agregado al estudio un nuevo dato que es la presencia de síntomas (distensión abdominal, diarrea, dolor, nauseas, eructos, etc.). La presencia o no de los síntomas se relaciona con la sensibilidad visceral, cuya alteración es clásica en el SII. Comúnmente la presencia de los síntomas se correlaciona con el aumento del H_2 espirado sea SIBO positivo o no.

Conclusiones

Existen abundantes evidencias en la bibliografía que demuestran la relación entre la microbiota intestinal y los TIIC. Los estudios que existen para la evaluación de la microbiota no han resultado útiles en la práctica clínica diaria. La evaluación de la fermentación bacteriana con el TAE nos permite en forma indirecta, evaluando el aumento de los gases o la alteración en la ubicación de su liberación, conocer más sobre la microbiota. Este método no solo nos permite hacer diagnóstico de SIBO, sino evaluar el grado general de fermentación, el tiempo de tránsito, el nivel de flora metanogénica y la relación entre todas estas variables y los síntomas del paciente.

Futuros estudios de investigación son necesarios para avanzar en el conocimiento y utilidad de estas variables en los TIIC.

Bibliografía

1. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1393-407.
2. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman D, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 2021; 160(1): 99-114.
3. Bushyhead D, Quigley EMM. Small intestinal bacterial overgrowth – Pathophysiology and its implications for definitions and management. Gastroenterology. 2022; 163: 593-607.
4. Guarner F, Sanders E, Szajewska H, et al. Probiotics and prebiotics. WGO Global Guideline; 2023.
5. Barker WH, Hummel L. Macrocytic anemia in association with intestinal strictures and anastomosis. Bull Johns Hopkins Hosp. 1939; 46: 215.
6. Ford AC, Spiegel BMR, Talley NJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analys Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7(12): 1279-86.
7. Man F, Bolino C, Bustos Fernandez L. Prevalence of abnormal hydrogen excretion in non-constipated irritable bowel syndrome patients. J Gastroenterol Hepatol. 2013; 28(Suppl 3): 124.
8. Walters B, Vanner SJ. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H2 breath test: Comparison with 14C-D-xylose and healthy controls. Am J Gastroenterol. 2005; 100(7): 1566-70.
9. Shah ED, Basseri RJ, Chong K, et al. Abnormal breath testing in IBS: A meta-analysis. Dig Dis Sci. 2010; 55(9): 2441-9.
10. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American Consensus. Am J Gastroenterol. 2017; 112(5): 775-84.
11. Bustos Fernández LM, Man F, Lasa JS. Impact of Saccharomyces boulardii CNCM I- 745 on bacterial overgrowth and composition of intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients: Results of a randomized pilot study. Dig Dis. 2023; 41: 798-809.
12. Cummings JH. Fermentation in the human large intestine: evidence and implications for health. Lancet. 1983; 1: 1206-9.
13. Chatterjee S, Park S, Low K, et al. The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 837-41.
14. Weaver GA, Krause JA, Miller TL, et al. Incidence of methanogenic bacteria in a sigmoidoscopy population: an association of methanogenic bacteria and diverticulosis. Gut. 1986; 27: 698-704.
15. Haines A, Metz G, Dilawari J, et al. Breath-methane in patientswith cancer of the large bowel. Lancet. 1977; 2: 481-3.
16. Shah A, Talley NJ, Jones M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome. A systematic review and meta-analysis of case-control studies. Am J Gastroenterol. 2020; 115(2): 190-201.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Taller Pediatría

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Previniendo las perturbaciones de la microbiota en los niños mediante la alimentación

Antonio Millán[2], Ana Muñoz[3], Alejandro Rodríguez[1]

[1]Facultativo Especialista de Área de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. [2]Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiologia. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. [3]Dietista-Nutricionista especialista en Pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

Correspondencia: A. Rodríguez (alejandro.rodriguezmartinez@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):118-120

Objetivos del taller

- Analizar los elementos de riesgo presentes en el desarrollo del niño que pueden afectar a su microbiota.
- Plantear estrategias de prevención en este sentido, para la población pediátrica, especialmente desde el punto de vista nutricional.
- Analizar los patrones de dieta habituales en pediatría y plantear alternativas nutricionales más saludables desde el punto de vista de la microbiota.

Resumen

El cuerpo humano comprende una multitud de microorganismos metabólicamente activos que desempeñan un papel importante para la salud. El conjunto de estos microrganismos se conoce como microbiota y engloba bacterias, virus, hongos, levaduras y protistas. Estos microorganismos colonizan la superficie externa e interna del cuerpo, principalmente piel y mucosas. El conjunto de microorganismos que vive en el tracto gastrointestinal constituye la microbiota intestinal, cuyo número y abundancia se va incrementando de forma longitudinal del estómago al colon. Se estima que en la microbiota intestinal madura del adulto hay del orden de 10 a 15 filos bacterianos diferentes. En un 90% está compuesta por especies de los filos *Bacteroidetes* (50-80%) y *Firmicutes* (25-50%), y en menor cantidad aparecen bacterias de los filos *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*[(1)] si bien la aparición de los diferentes géneros y especies se va produciendo de forma inicial durante los 2-3 primeros años de vida y se va perfilando posteriormente hasta la adolescencia.

Cada vez existe mayor evidencia del papel de la microbiota en la salud individual. La microbiota cumple un doble papel en el intestino: un papel protector, porque previene la colonización por microorganismos patógenos (mediante producción de bacteriocinas, mediante la inducción de inmunoglobulinas o mediante competencia por el nicho ecológico); y un papel estructural, porque favorece la integridad de la barrera intestinal, lo que refuerza las uniones intercelulares de la pared intestinal[(1)]. La microbiota intestinal también tiene una función metabólica equivalente a la del hígado. Participa en el metabolismo de carbohidratos no digeribles, en la síntesis de vitaminas (K y B), en la producción de ácido linolénico conjugado, en la reducción de los niveles de colesterol y oxalato en el intestino y en el metabolismo de xenobióticos y fármacos[(2)]. Otra función esencial de la microbiota intestinal está relacionada con el sistema inmune, ya que la microbiota es fundamental para su desarrollo. El tejido linfoide asociado al intestino (*Gut-Associated Lymphoid Tissue,* GALT) comprende un extenso sistema inmune que permanece en constante contacto con la microbiota intestinal, lo que favorece su maduración, y a su vez, en una interacción bidireccional, el sistema inmune determina la composición de la microbiota intestinal[(3)].

La microbiota intestinal está expuesta a numerosos factores, tanto intrínsecos (genética, edad, sexo…) como extrínsecos (modo de nacimiento, consumo de fármacos, estrés, ejercicio físico, dieta…), aunque hay una gran cantidad de factores que posiblemente afecten a la microbiota y que todavía están por determinar[(4)]. Pocos estudios en la

literatura científica abordan estos factores desde el punto de vista de la pediatría, y lo hacen de forma separada u obviando alguno de ellos.

El desarrollo de la microbiota en la edad pediátrica se ve influida por muchos aspectos, desde la etapa prenatal (ya se ha visto que el intestino del feto no es estéril), a través de una translocación de la microbiota intestinal materna, pasando por el tipo de parto, el tipo de lactancia recibida, la alimentación de los 1.000 primeros días, la toma o no de antibióticos u otros fármacos, el entorno en el que se viva y el estilo de vida que se tenga desde el punto de vista familiar. Sin embargo, la alimentación es el factor que más influye sobre el desarrollo de la microbiota[5].

La siembra principal de la microbiota en el recién nacido ocurre tras la rotura del saco amniótico, proveniente de la microbiota oral, intestinal, vaginal y del tracto urinario de la madre. Los recién nacidos son inoculados en su paso por el canal del parto (transmisión vertical). Adicionalmente una serie de exposiciones posteriores (transmisión horizontal) establecerán una composición más estable de la microbiota, muy similar de la de un individuo adulto a la edad aproximada de los 2 años (1.000 días desde su concepción). Los eventos que promueven una disminución en la riqueza y diversidad de la microbiota han sido clásicamente asociados con un aumento del riesgo de enfermedad. Entender de qué manera las prácticas clínicas actuales y el estilo de vida occidental afecta el desarrollo y la diversidad de la microbiota es de suma importancia[6].

Parto por cesárea. En los últimos 10 años, se ha descrito un aumento muy significativo en las tasas de cesáreas. En su paso por el canal del parto, los recién nacidos adquieren bacterias ácido-lácticas del tipo *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia* spp. de la microbiota vaginal de la madre. Si bien solo algunos de estos colonizadores pioneros permanecerán en los niños, la exposición inicial a estos microorganismos es vital para el desarrollo correcto de la microbiota adulta. En contraste, las comunidades bacterianas pioneras en los recién nacidos por cesárea se asemejan significativamente más a la microbiota de la piel de la madre, caracterizada por bacterias del tipo *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* spp[6].

Antibióticos y otros fármacos. El uso indiscriminado de antibióticos y algún otro tipo de fármacos en pediatría, como los inhibidores de la bomba de protones, parece ser la tónica en diversos países. Tradicionalmente su uso excesivo ha sido asociado a una promoción de la resistencia bacteriana. Adicionalmente, hoy se describe una potente asociación entre el uso de antibióticos en la infancia temprana y las enfermedades crónicas como el asma, la diabetes y la obesidad. La administración de antibióticos durante el primer año de vida puede tener un profundo rol en el desarrollo de la microbiota a través de 4 grandes mecanismos de disbiosis: la pérdida de taxas claves, la pérdida de diversidad general, los cambios en las capacidades metabólicas de la microbiota y el sobrecrecimiento de patógenos[6].

Patrones de alimentación. El consumo de leche materna o de fórmula en recién nacidos genera cambios en el microambiente intestinal, que a su vez conduce a cambios en la composición y diversidad de la microbiota del recién nacido. Éste es colonizado en su intestino por *Proteobacterias* y *Firmicutes*, seguido por *Actinobacterias*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* al entrar en contacto con la leche materna. Las potenciales fuentes de bacterias en la leche materna son la microbiota intestinal de la madre a través de la vía entero-mamaria, la microbiota de la piel y la microbiota oral del lactante[7]. Adicionalmente, la composición y la diversidad de la microbiota, presente en la leche materna, difiere de acuerdo a la edad gestacional, el peso de la madre, la vía de parto y la etapa de la lactancia. En contraposición a los recién nacidos alimentados con leche materna, los recién nacidos alimentados por fórmula presentan una colonización bacteriana caracterizada por la predominancia de *Enterococcus* y enterobacterias. Con la inclusión de la alimentación no láctea y la presencia de hidratos de carbono, la microbiota nuevamente varía de manera que bacteroidetes sobrecrecen en cantidad a las proteobacterias y actinobacterias, evidenciando una predominancia de *Bacteroides* y *Firmicutes* al final del primer año de vida, para llegar al establecimiento de una microbiota intestinal de tipo adulto a los 2-3 años de edad. Así, los lactantes amamantados con leche humana tienen una menor incidencia de infecciones, alergias, problemas digestivos, un mejor desarrollo neurológico y menor posibilidad de presentar enfermedad inflamatoria intestinal o diabetes en un futuro, en comparación con los lactantes alimentados con leche de fórmula, beneficios atribuidos en parte a las bacterias beneficiosas y los componentes que las hacen crecer[8].

La microbiota intestinal se alimenta de lo que se ingiere, por lo que la dieta es un factor altamente determinante en su composición. En cuanto al consumo de hidratos de carbono, los complejos (principalmente fibra) son aquellos que más influyen en la microbiota. La fibra, tanto soluble como insoluble, promueve la presencia de bacterias beneficiosas en la microbiota intestinal, como son los géneros *Bifidobacterium* y *Roseburia*, y la especie *Faecalibacterium prautznii*, a la vez que disminuye la presencia de bacterias patógenas, como *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. y *Listeria* spp[9]. Además, el consumo de fibra aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que tienen numerosos efectos beneficiosos en la salud (sirven como fuente energía para los colonocitos, previenen el cáncer de colon y regulan el metabolismo lipídico a nivel hepático, entre otros)[10]. Respecto al consumo de proteínas, en función del tipo, la cantidad y de qué se acompañen, pueden ser beneficiosas o perjudiciales. En general, el consumo de proteínas aumenta la diversidad microbiana, lo que se considera beneficioso para la salud, pero, por otro lado, puede aumentar la presencia de bacterias patógenas, la producción de compuestos tóxicos,

como el amonio o derivados sulfurados, y la presencia en la circulación sistémica de óxido de trimetilamina (TMAO), un metabolito que se produce en el hígado y deriva de la síntesis de trimetilamina por la microbiota intestinal a partir de L-carnitina, y que se ha relacionado con el riesgo de enfermedad cardiovascular[11]. El consumo de grasa también afecta a la microbiota. Los efectos dependen de la cantidad de grasa ingerida y del tipo (saturada, monoinsaturada o poliinsaturada). Dietas con alto contenido en grasa disminuyen la diversidad microbiana, con lo que decrece la presencia de bacterias protectoras (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Akkermansia muciniphila*) y aumenta la permeabilidad intestinal, lo que favorece el aumento de los niveles de lipopolisacárido en sangre (LPS) (presente en la membrana de las bacterias gram negativas), que producen inflamación sistémica[12].

De esta forma, la pérdida progresiva de la diversidad microbiana durante generaciones en las sociedades industrializadas como consecuencia, entre otros factores, de las modificaciones en los patrones alimentarios, se ha asociado con el aumento emergente de enfermedades crónicas no transmisibles. La dieta tiene fuertes implicaciones en el desarrollo de enfermedades como la obesidad, el síndrome metabólico, la desnutrición, los trastornos alimenticios, la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer colorrectal, entre otras. Por ese motivo, es necesario realizar estudios con el fin de identificar biomarcadores pronósticos relacionados con la microbiota para estos trastornos[13]. A su vez, dietas saludables como la dieta mediterránea o la dieta atlántica, e intervenciones nutricionales específicas, incluyendo el aumento de la fibra dietética, el consumo de alimentos fermentados y el empleo de probióticos y prebióticos, podrían ser valiosas para la restauración de una microbiota con mayor diversidad y con capacidad para prevenir estas enfermedades.

Bibliografía

1. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep 2006; 7(7): 688-93.
2. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature 2012; 489: 231. doi: 10.1038/nature11551
3. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. Science 2016; 352(6285): 565-9.
4. Bressa C, Bailen-Andrino M, Pérez-Santiago J, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. PLoS One 2017; 12(2): e0171352.
5. Jiménez-Ortega AI, Martínez-García RM, Velasco-Rodríguez-Belvis M, Martínez Zazo AB, Salas-González MD, Cuadrado-Soto E. Nutrición y microbiota en población pediátrica. Implicaciones sanitarias. Nutr Hosp. 2020; 37(spe2): 8-12. doi: 10.20960/nh.03349
6. Serrano CA, Harris PR. Desarrollo del microbioma intestinal en niños. Impacto en salud y enfermedad. Rev Chil Pediatr. 2016; 87(3): 151-3.
7. Bosscher D, Breynaert A, Pieters L, et al. Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects. J Physiol Pharmacol. 2009; 60(Suppl.6): 5-11.
8. Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: Is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? Adv Nutr. 2014; 5: 779-84.
9. Álvarez-Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. Nutr Hosp. 2018; 35: 11-15. doi: 10.20960/nh.2280
10. Koh A, de Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. Cell. 2016; 165(6): 1332-45.
11. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013; 19(5): 576-85.
12. Moreno-Pérez D, Bressa C, Bailén M, et al. Effect of a protein supplement on the gut microbiota of endurance athletes: A randomized, controlled, double-blind pilot study. Nutrients. 2018; 10(3): 1-11.
13. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. Nutrients. 2014; 7(1): 17-44.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Taller Trasferencia fecal

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Transferencia de microbiota fecal

Rosa del Campo[1], Juan Basterra[2], Celia Morales[2], María Jesús Rodríguez[3]

[1]Servicio de Microbiología. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. [2]Mikrobiomik. [3]Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. CSIC. Universidad de Sevilla.

Correspondencia: R. Del Campo (rosacampo@yahoo.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):121

Moderadora: Rosa del Campo
Ponentes: Juan Basterra y Celia Morales
María Jesús Rodríguez

Resumen

En este taller se actualizarán las diferentes variantes de la técnica de transferencia fecal junto con los conocimientos disponibles en la literatura y de forma personal por los ponentes. Desde el año 2015 esta técnica se ha incorporado a la práctica clínica en todo en el mundo con una única indicación clínica; la recurrencia de la infección por *Clostridioides difficile*. Sin embargo, desde siempre se ha sospechado su potencial utilidad en numerosas patologías, aunque esto no ha sido validado en diferentes ensayos clínicos. La investigación continúa y hoy en día se está evaluando su uso en patologías muy diversas, incluso en algunas que no tienen relación directa con el tracto gastrointestinal.

La mayor limitación es que no se conoce con seguridad la composición total del microbioma, existiendo la sospecha de que el componente mayoritario es el viroma, particularmente los fagos, siempre queda la duda de estar "contagiando" a los receptores de algún microorganismo que pueda causarle patología en el futuro. Otra limitación es el procedimiento, que no está estandarizado, y cada centro lo hace de forma diferente acorde con sus medios. Tampoco se ha definido la posología para las distintas enfermedades, no se conoce ni la dosis ni la duración del tratamiento.

La Agencia Española del Medicamento ha otorgado la categoría de medicamento a la microbiota intestinal, lo que implica una estricta regulación. Mikrobiomik es la primera empresa a nivel europeo que comercializará el medicamento biológico MBK-01 (4 cápsulas en dosis única) basado en la microbiota intestinal, para el tratamiento tanto del episodio primario como de la recurrencia por *C. difficile*. Este medicamento ha sido validado en un ensayo clínico fase III frente a fidaxomicina con excelentes resultados, que se detallarán en el taller. Además, Mikrobiomik tiene abiertas otras líneas de investigación en diversas patologías, por lo que en el taller nos harán una actualización sobre este tema.

La Dra. María Jesús Rodríguez lidera el trasplante de microbiota fecal en Andalucía utilizando la técnica de la colonoscopia. En el taller nos detallará su experiencia propia con esta técnica y las perspectivas de futuro.

El taller será interactivo con el público, con el objetivo de dar a conocer todos los avances en esta técnica que de alguna manera ha revolucionado la terapia microbiana.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Taller Farmacéuticos

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Conocimiento y manejo de los probióticos y prebióticos por el farmacéutico

Inés Madero, Ana Solano, Ángela Puebla

Farmacéuticas y dietistas-nutricionistas por la Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia: I. Madero (ines.madero.gabaldon@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):122-126

Los complementos alimenticios a base de probióticos y/o prebióticos en su formulación son cada vez más dispensados en farmacia comunitaria y, a su vez, cada vez más conocidos y demandados por los pacientes. Debido a la extensa y demostrada eficacia de los probióticos y/o prebióticos, es esencial una formación completa y actualizada para todos los farmacéuticos comunitarios con el propósito de ofrecer una adecuada atención farmacéutica al paciente y garantizar un uso adecuado de los preparados con probióticos y/o prebióticos que cuentan con una evidencia científica demostrable. La figura del farmacéutico en la divulgación de la información es fundamental para el manejo correcto de estos preparados en el tratamiento de diferentes problemas de salud y, por tanto, para el cuidado de la salud del paciente.

Probióticos y prebióticos como preparados farmacéuticos

Las farmacias son establecimientos sanitarios privados de interés público en los que los farmacéuticos como profesionales sanitarios son responsables de mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes, por lo que es fundamental que seleccionen cuidadosamente los probióticos y/o prebióticos con rigor científico y calidad de elaboración suficiente. Por ello, deben conocer la normativa vigente que regula estos productos a nivel nacional y europeo.

A nivel europeo e internacional, el comité de expertos de la FAO/OMS[1] recomienda definir los probióticos como microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del consumidor. La Comisión Europea, basándose en esta definición y en el Reglamento (CE) no 1924/2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos[2], interpreta que el término 'probiótico' debe implicar un beneficio para la salud y las indicaciones que refieran el contenido de probióticos deben, por tanto, ser consideradas declaraciones de propiedades saludables.

En cuanto a los prebióticos, actualmente no hay una definición internacional establecida. No obstante, algunos países europeos incluyen en su regulación el término 'prebiótico' y, además, el Comité del Codex sobre Aditivos Alimentarios (CCFA) ha establecido un grupo de expertos para trabajar sobre los prebióticos y ayudar a las autoridades nacionales competentes en la evolución y conocimiento de los prebióticos[3].

Por tanto, la Unión Europea (UE) no dispone de un marco normativo claro o armonizado sobre probióticos y/o prebióticos, por lo que su legislación corresponde a cada Estado miembro.

A nivel nacional, los probióticos pueden ser especialidades farmacéuticas, complementos alimenticios, alimentos funcionales y productos sanitarios. Los clasificados como especialidades farmacéuticas siguen los principios establecidos en el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios[4]. Este RD recoge que estos medicamentos no pueden venderse fuera del canal farmacia y no podrán estar en el mercado sin la autorización de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), para la cual deberán cumplir ciertas condiciones y características. En cambio, todos los demás probióticos y

prebióticos que encontramos en oficina de farmacia son complementos alimenticios, alimentos funcionales y productos sanitarios. En este caso, la dispensación es sin receta médica y se pueden vender tanto en farmacia como en parafarmacia.

Para la identificación de los microorganismos probióticos, se han empleado diferentes técnicas para identificar y caracterizar bacterias con propiedades probióticas. Las pruebas fenotípicas fueron reemplazadas por diversas técnicas moleculares, tales como la secuenciación de genes (16S rRNA, groEL, recA…), la detección de huellas genéticas *(fingerprinting)* o regiones intergénicas (ITS). La identificación de un aislado a nivel de especie y cepa es un requisito esencial para cualquier bacteria que se pretenda comercializar.

Además de conocer su origen y caracterizarlas correctamente a nivel de género, especie y cepa, se deben conocer aquellas propiedades intrínsecas relevantes desde el punto de vista de seguridad, como posible patogenicidad, producción de metabolitos indeseables, resistencia a antibióticos y facilidad para intercambiar material genético mediante procesos conjugativos.

En la UE, existe un sistema de evaluación previa del microorganismo llamado QPS (Qualified Presumption of Safety), sobre aspectos de seguridad para el medio ambiente, salud humana y salud animal[5]. La EFSA (European Food Safety Authority) es la que actúa como comité científico de la Unión Europea, evaluando los datos científicos que se tienen de cada cepa y elabora una lista de microorganismos con status QPS, los cuales no tienen por qué ser sometidos a posteriores estudios de seguridad. En caso de no incluirse en esta lista, se necesitan estudios clínicos y de toxicidad[6].

Dispensación de probióticos

Para garantizar la correcta indicación y dispensación de probióticos en Oficina de Farmacia, el farmacéutico debe identificar al paciente (que no siempre es la persona que acude a la farmacia y realiza la consulta), el problema de salud del paciente y las características del mismo, ya sean alergias, intolerancias u otro tipo de patologías o situaciones fisiológicas que sean relevantes[7].

Después de realizar una correcta identificación del problema y determinar la existencia o no de criterios de derivación, así como, la evaluación de contraindicaciones o interacciones, se procederá a seleccionar el preparado farmacéutico con probióticos más apropiado. Esto implica seleccionar aquel que incluya las cepas adecuadas y en la cantidad suficiente.

Por último, el farmacéutico es el encargado de asegurar que el paciente recibe toda la información necesaria relativa al preparado: posología, duración del tratamiento, modo de empleo, condiciones de conservación, posibles interacciones y forma de eliminación del preparado[7].

Una buena indicación farmacéutica de probióticos y prebióticos es crucial, ya que actualmente la indicación farmacéutica de probióticos y prebióticos es superior a la cantidad prescrita. En la literatura científica, existen diferentes algoritmos descritos que pueden ayudarnos y orientarnos en el manejo de las diferentes patologías desde la oficina de farmacia comunitaria. Entre las afecciones más comúnmente tratadas en el mostrador se incluyen:

Diarrea aguda en la infancia

La diarrea aguda en la infancia se define como una disminución de la consistencia de las heces y/o aumento en la frecuencia (>3⁄4 deposiciones/día), que puede ir o no acompañada de procesos febriles. Se aconseja rehidratar al paciente e intentar reintroducir la alimentación lo antes posible.

Las cepas más utilizadas para el tratamiento de la diarrea aguda en la infancia son *Lactobacillus GG* y *Saccharomyces boulardii*[8]. Estas cepas han demostrado acortar en un día la duración del periodo de diarrea. Estudios recientes muestran que otras cepas como L. reuteri y la mezcla VSL#3 también podrían resultar beneficiosas en el tratamiento de la diarrea aguda.

Diarrea aguda en adultos

Se define como 3 o más deposiciones blandas en un intervalo de 24 horas. Se considera aguda cuando llega a durar varias horas o días, sin exceder los 14 días, cuando empezamos a considerarla crónica. Estos episodios diarreicos suelen ir acompañados de malestar general, vómitos, dolor abdominal…

Los probióticos que han resultado eficaces en el tratamiento de estos episodios diarreicos son *Lactobacillus paracasei B 21060, L. rhamnosus GG* y *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745[9]. Aunque es cierto que el empleo de probióticos en adultos no es tan eficaz como en niños, su uso es recomendado.

Diarrea asociada a antibióticos

La utilización de antibióticos altera la microbiota intestinal, dando lugar a episodios diarreicos. Los síntomas pueden aparecer durante la toma de antibióticos, pero normalmente suelen aparecer en los siguientes 10 días. Algunas de las cepas que han demostrado restaurar el equilibrio de la microbiota tras el tratamiento con antibióticos son *L. rhamnosus GG, S. boulardii* CNCM I-745 y mezclas de diferentes cepas como *L. casei* DN 114*, L. bulgaricus, Streptococcus thermophilus, entre otros*[10].

Mastitis agudas y subclínicas

Inflamación en uno o más lóbulos de la glándula mamaria, que puede ir o no acompañada de infección. Se relaciona el desarrollo de mastitis con un desequilibrio de la microbiota, un aumento de *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Corynebacterium* y una reducción de *Lactococcus* y *Lactobacillus*, por lo que el empleo de probióticos mejora el pronóstico de las

pacientes. Entre las cepas que han resultado útiles en el tratamiento de las mastitis encontramos: *L. fermentum* CECT 5716; la mezcla*: L. reuteri*, *L. salivarus* y *L. plantarum;* y *L. gasseri* + *B. breve*[11].

Cólico del lactante

Se define como episodios de irritabilidad y llanto del niño menor de 5 meses, sin causa aparente, de duración de 3 o más horas, durante 3 o más días a la semana, al menos una semana. Numerosos estudios relacionan alteraciones en la microbiota de los lactantes con cólicos, por lo que el uso de probióticos como *L. reuteri* DSM 17938 se asocian con la disminución del tiempo de llanto del bebe. Además, la combinación de *Bifidobacterium longum* CECT 7894 y *Pediococcus pentosaceus CECT 8330,* resultan beneficiosos en la disminución de las flatulencias, aliviando de esta manera el sufrimiento de los pequeños[12].

Síndrome de intestino irritable

El SII es un trastorno funcional digestivo que se asocia con malestar abdominal y alteración en el hábito deposicional. Tras numerosas investigaciones diversas cepas han mostrado eficacia en la mejora de síntomas como dolor abdominal, flatulencia y distensión abdominal. Entre estas cepas encontramos *B. longum infantis* 35624*; Escherichia coli* DSM 17252; la mezcla: *L. plantarum (*CECT 7484 y CECT 7485) y *P. acidilactici* (CECT 7483); *L. plantarum* 299v (DSM 9843); la mezcla: *L. rhamnosus* NCIMB 30174, *L. plantarum* NCIMB 30173*, L. acidophilus* NCIMB 30175, y *E. faecium* NCIMB 30176 y la levadura *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 entre otros[9].

EII - Colitis ulcerosa

La enfermedad inflamatoria intestinal se ha relacionado con un aumento de *Phylum proteobacteria* y una disminución de *Phylum firmicutes*. La colitis ulcerosa se caracteriza por una inflamación de las paredes del intestino grueso, dando lugar a la formación de úlceras. El uso de probióticos se centra en aumentar las cepas protectoras y disminuir las patógenas. Algunas de las cepas utilizadas que han demostrado eficacia son *E. coli Nissle* 1917i; *S. boulardii* CNCM I-745; la mezcla: *L. acidophilus* SD512+*, L. casei* SD5218+*, L. bulgaricus* SD510+*, L. plantarum* SD5209+*, B. longum* SD5219+, *B. infantis* SD5220+*, B. breve* SD5206+*, S. thermmophilus* SD5207+; y *L. rhamnosus* GG[12].

Terapia coadyuvante para la erradicación de Helicobacter pylori

La *H. pylori* es una bacteria que causa inflamación crónica y una de las principales causas de úlcera gástrica. La administración coadyuvante al tratamiento de erradicación de *H. pylori* tanto del probiótico *S. boulardii*, como del género *Lactobacillus* spp han demostrado ser eficaces[9].

Estreñimiento funcional

Se caracteriza por una disminución en el número de deposiciones, menos de 3 a la semana, consistencia dura y que se prolonga durante 6 meses. El uso de probióticos ha demostrado una mejora en tiempo de tránsito colónico, frecuencia defecatoria y consistencia de las heces. Algunas de las cepas que han demostrado mejoría en estos pacientes son *L. reuteri protectis* y una mezcla de probióticos el *L. reuteri protectis* y la mezcla de probióticos *L. acidophilus* SD5212, *L. casei* subsp. *paracasei* SD5218, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* SD5210, *L. plantarum* SD5209, *B. longum* SD5219, *B. infantis* SD5220, *B. breve* SD5206, *S. thermophilus* SD5207[12].

Se ha demostrado que estos probióticos mejoran el peristaltismo mediante la modificación del pH colónico, al aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta, ácido láctico y ácido acético. Además de poder presentar un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador.

Malabsorción de la lactosa en adultos

Cuando existe un déficit o un mal funcionamiento de la lactasa se produce una malabsorción de la misma. La lactosa presente en el intestino sin hidrolizar puede ser fermentada por las bacterias colónicas dando lugar a un aumento de gases como hidrógeno y metano, pudiendo producir molestias.

Existen cepas que han demostrado presentar cierta actividad lactasa, por lo que podrían resultar beneficiosas en el tratamiento de la malabsorción de lactasa. Entre ella encontramos *S. thermophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, entre otros. Se recomienda una toma al día de al menos 10^8 UFC por gramo de producto[12].

Se debe tener en cuenta que estas solo son algunas de las diferentes patologías en las que el tratamiento o tratamiento coadyuvante con probióticos puede resultar beneficioso. Continuamente, se están investigando los beneficios del uso de probióticos en diversas afecciones, como la prevención de la diarrea del viajero, las infecciones del tracto urinario, la dermatitis atópica, la prevención de enfermedades infecciosas y la vulvovaginitis, entre otras. Sin embargo, se requieren más estudios y ensayos clínicos, tanto en número como en alcance, para profundizar en estos beneficios.

Cómo afectan los fármacos a nuestra microbiota

La interacción fármaco-microbiota es una relación bidireccional, pues además de las modificaciones de los fármacos en la composición de la microbiota, la microbiota influye en los fármacos condicionando su seguridad, eficacia, biodisponibilidad, bioactividad y toxicidad.

La microbiota puede condicionar la biotransformación por distintos mecanismos:

- **Secreción de enzimas microbianas.** Permite la activación de profármacos, sulfasalazina o pronostil por azorreduc-

tasas. También permiten la conversión de laxantes como lactulosa y picosulfato.

- **Producción de metabolitos microbianos.** La toxicidad y la insuficiencia hepática producidas por paracetamol puede deberse a la competición entre este y el p-cresol, producido por *Clostridium difficile*, por su unión a las sulfotransferasas citosólicas.
- **Expresión de metabolizadores y transportadores.** Los cambios en la microbiota pueden alterar la expresión de las enzimas y transportadores a nivel hepático e intestinal, lo que condiciona la actividad metabólica y el efecto de primer paso.
- **Secuestro de drogas del sitio de acción.** Afecta a la L-Dopa, disminuyendo su disponibilidad a nivel del SNC debido a su descarboxilación microbiana a nivel intestinal.
- **Metabolismo de los ácidos biliares y modulación de la absorción sistémica de fármacos.** La microbiota condiciona la biodisponibilidad de fármacos como las estatinas por competición por el mismo transportador entre los ácidos biliares y las estatinas a nivel del hepático e intestinal.
- **Transportadores bacterianos que condicionan la eficacia de los medicamentos:** para aumentar su protección, las bacterias desarrollan transportadores múltiples que les permite reducir la susceptibilidad a diversos antibióticos.
- **Recirculación enterohepática:** el irinotecán es hidrolizado por una carboxilesterasa al metabolito activo (SN-38) para ejercer su efecto farmacológico. El SN-38 se conjuga a SN-38-G inactivo por la UDP-glucuroniltransferasa hepática, que va a ser desconjugado a SN-38 a nivel intestinal por *Esherichia coli, Bacteroides vulgatus y Clostridium ramnosum*, a través de su beta-glucuronidasa[13]. Esto produce una limitación de la dosis debida a los efectos adversos intestinales e inmunológicos.

Por otro lado, también cabe destacar la influencia de la composición de la microbiota en la eficacia de la inmunoterapia y en sus efectos secundarios. Esto se refleja en algunos estudios que demuestran que las bacterias de la familia Ruminococcaceae estimulan la liberación de citoquinas que reclutan células T-efectoras para rodear al tumor aumentando el efecto.

Medicamentos no antibióticos y microbiota

El efecto de los medicamentos sobre la microbiota se puede producir por dos mecanismos: translocación al intestino del microbioma de otras partes del cuerpo; y modificación del microambiente intestinal que condicionará el crecimiento bacteriano dominante. A continuación, tenemos algunos ejemplos:

Inhibidores de la bomba de protones

Su uso se ha relacionado con una disminución de comensales intestinales y un aumento de comensales orales y del tracto gastrointestinal superior[14].

A nivel intestinal, aumentan *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae* y *Lactobacillaceae*, y dimsinuyen *Ruminococcaceae* y *Bifidobacteriaceae*. A nivel oral, aumentan *Rothia dentocariosa*, *Rothia mucilaginosa*, *Actinomyces* y *Micrococcaceae*[14].

Esto se produce como consecuencia del impacto indirecto por los cambios en el pH gastrointestinal; y el impacto directo a través de la inhibición de ciertas bacterias intestinales.

Como consecuencia disminuye la resistencia a la colonización por infecciones entéricas mediadas por *Clostridiodes difficile, Campylobacter* y *Salmonella*.

Metformina

La microbiota contribuye a los efectos beneficiosos de la Metformina sobre la inhibición de la gluconeogénesis. Además, produce un incremento de la diversidad, especialmente de *Akkermansia muciniphila* y *Clostridium cocleatum*; y de especies productoras de butirato. Además, se ha observado un aumento significativo de *Escherichia coli,* responsable de diversos efectos secundarios de la metformina[15].

Antidepresivos

Producen una disminución de la diversidad microbiana, sobre todo de *Ruminococcus flavefaciens*. También se ha comprobado que el tratamiento con duloxetina complementado con *R. flavefaciens* atenúa las propiedades antidepresivas del fármaco[16].

Psicótropos

Algunos de estos agentes disminuyen la diversidad bacteriana y alteran la ecología de la microbiota. Sin embargo, son necesarios más ensayos para obtener resultados concluyentes[17].

Estatinas

El efecto sobre la microbiota intestinal se debe a su interacción con los ácidos biliares, con los que comparten transportadores. Se ha observado que la rosuvastatina influye también en la expresión de marcadores inflamatorios que modifican la estructura microbiana en el intestino[18].

Antibióticos y microbiota

Actualmente, el consumo de antibióticos genera dos grandes problemas: por un lado, la aparición de resistencias, que disminuye la efectividad de muchos tratamientos; y, por otro, las consecuencias negativas de estos sobre el microbioma humano, que provoca una pérdida de atributos funcionales que afectan a la salud.

Los antibióticos destruyen microorganismos de forma inespecífica, eliminando parte de la microbiota mutualista. Además, estas bacterias mutualistas pueden desarrollar resistencias contra los antibióticos y acumular genes de resistencia que pueden transmitir a los patógenos mediante transferencia horizontal.

La composición de la microbiota es dinámica, predominando la familia *Bacteroidaceae* durante el tratamiento, que será sustituida por *Burkholderiaceae* al finalizar este. Disminuirá la diversidad microbiana y proliferarán las especies resistentes, sin reducir la carga microbiana. Se produce un sobrecrecimiento de enterobacterias, *Enterococcus fecalis* y *Fusobacterium nucleattum*; y una reducción de *Bifidobcterium* y de bacterias productoras de butirato.

El tratamiento antibiótico durante las primeras etapas de la vida y su efecto sobre la microbiota pueden tener importantes efectos sobre el sistema inmunitario y el metabolismo, aumentando la susceptibilidad a sufrir enfermedades en un futuro. Así, se ha comprobado que las enfermedades inflamatorias intestinales, metabólicas y atópicas se asocian a una alteración en la composición de la microbiota. También se relaciona la reducción de la microbiota intestinal con un incremento de la adiposidad, resistencia a la insulina y leptina, y un fenotipo inflamatorio[19].

Un consumo excesivo de antibióticos contribuye a la propagación de genes de resistencia y a incrementar las enfermedades no-transmisibles. Por ello, la mejor manera de evitar este desequilibrio y sus consecuencias es un uso racional y limitado de antibióticos, además del uso de un probiótico durante el tratamiento con antibióticos. Estos últimos limitan la proliferación de especies resistentes y minimizan la propagación de genes de resistencia.

Bibliografía

1. FAO-WHO. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutrition Paper n. 85. FAO-WHO; 2006. Disponible en: https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf
2. Reglamento (CE) n o 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006 , relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. EUR-Lex - 32006R1924 - EN - EUR-Lex (europa.eu)
3. Joint FAO/WHO Food standards programme. Codex Committee on Nutrition and Foods for special dietary uses, Fortieth session. Proposal for new work on international prebiotic guidelines for use in foods and dietary supplements. FAO-WHO; 2018. Disponible en: fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-720-40%252FCRD%252FCRD04%2B%2528prepared%2Bby%2BSudan%2529.pdf
4. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-8343
5. European Food Safety Authority. Qualified presumption of safety (QPS). EFSA; 2024. Disponible en: https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps
6. Quigley EM. Prebiotics and probiotics; modifying and mining the microbiota. Pharmacol Res. 2010; 61(3): 213-8. doi: 10.1016/j.phrs.2010.01.004.
7. Foro de Atención Farmacéutica. Documento de consenso. SEFAC; 2008. Disponible en; https://www.sefac.org/pdf/consensoforoafcompleto.pdf
8. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatric Gastroenterol Nutr. 2014; 58(4): 531-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320 .
9. World Gastroenterology Organisation (WGO). Directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. WGO; 2023. Disponible en: https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish
10. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012; 307(18): 1959-69. doi: 10.1001/jama.2012.3507.
11. Fernández L, Arroyo R, Espinosa I, Marín M, Jiménez E, Rodríguez JM. Probiotics for human lactational mastitis. Benef Microbes. 2014; 5(2): 169-83. doi: 10.3920/BM2013.0036.
12. Álvarez Calatayud G, Mateos Lardiés AM. Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria SEFAC y SEPyP. SEPyP-SEFAC; 2018. Disponible en: https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-07/GUIA_PROBIOTICOS%20WEB.pdf
13. Doestzada M, Vila AV, Zhernakova A, Koonen DPY, Weersma RK, Touw DJ, et al. Pharmacomicrobiomics: a novel route towards personalized medicine? Protein Cell. 2018; 9(5): 432-45. doi: 10.1007/s13238-018-0547-2.
14 Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. Gut. 2016; 65(5): 749-56. doi: 10.1136/gutjnl-2015-31086.
15. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature. 2015; 528(7581): 262-6. doi: 10.1038/nature15766.
16. Lukić I, Getselter D, Ziv O, Oron O, Reuveni E, Koren O, Elliott E. Antidepressants affect gut microbiota and Ruminococcus flavefaciens is able to abolish their effects on depressive-like behavior. Transl Psychiatry. 2019; 9(1): 133. doi: 10.1038/s41398-019-0466-x
17. Valdovinos Díaz MÁ, Lara-Mejía LA, Almeda Valdes P, Galindo Fraga A, Pérez Hamdam N, Valdovinos García LR, et al. 50 Preguntas clave en efectos de fármacos en la microbiota intestinal. Permanyer Mexico; 2021.
18. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Gregoire M, Chapelet G, Javaudin, F, Dailly E, et al. Revisión sistemática: Disbiosis intestinal humana inducida por medicamentos no antibióticos recetados. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47(3): 332-45. doi: 10.1111/apt.14451.
19. Álvarez Calatayud G, Guarner Aguilar F. Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica. SemiPyP. Madrid: Ergon; 2022.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Taller Alimentos funcionales

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Alimentos funcionales. Definiciones y tipos

Laura de la Sen de la Cruz, Soledad Amorós Villaverde, Iciar Perea Fuentes, Laura Oliva García, Andrea Palacios Bermejo, Irene Comino Hidalgo

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

Correspondencia: L. de la Sen de la Cruz (lauradlsc3@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):127-130

Clasificación de los alimentos funcionales

El concepto de alimento funcional lleva a pensar en la gran variedad de alimentos existentes con estas características a nuestro alcance. Para mejorar su comprensión, podemos englobarlo en diferentes grupos. En primer lugar, cabe hacer una distinción entre componentes funcionales (flavonoides, ácidos grasos Omega 3, probióticos) y alimentos funcionales (tomate, aceite de oliva, frutos secos) que contienen los anteriores, y les otorgan el beneficio en términos de salud.

Pregunta 1. Se establecen varias relaciones entre componente funcional, alimento funcional y beneficio en términos de salud. Seleccione la opción correcta.

1. Fibra soluble → Avena → Reducción del colesterol.
2. Ácido graso omega 3 → Pescado → Enfermedades cardiovasculares.
3. Ácido oleico → Aceite de oliva → Enfermedades cardiovasculares.
4. Prebióticos → Productos lácteos → Modulación del sistema inmune.
5. Todas las respuestas son correctas.

Respuesta correcta: 5.

En función del origen, podemos distinguir entre los de origen animal y los de origen vegetal. Por otro lado, desde el punto de vista nutricional, pueden tratarse de macronutrientes o micronutrientes, y ser esenciales o no esenciales.

Una de las clasificaciones más extendidas hace referencia a la composición, de tal forma que pueden tratarse de:

- Alimentos o bebidas naturales, como las verduras o el pescado.
- Alimentos o bebidas a las que se ha añadido un componente, como el Omega-3.
- Alimentos o bebidas a las que se ha reducido un componente o eliminado, como los lácteos desnatados.
- Alimentos o bebidas en los que se ha variado la naturaleza de uno o más componentes, como la leche con fitoesteroles.
- Alimentos o bebidas en los que se ha modificado la biodisponibilidad de uno o más componentes, como los yogures con esteroles vegetales.
- Alimentos o bebidas que engloban varios apartados de los anteriores.

El primer grupo engloba a los alimentos funcionales naturales, y todos los siguientes forman parte del grupo de alimentos modificados, otra forma de clasificación. Independientemente de la forma de agruparlos, el denominador común de formar parte de un alimento convencional cuya ingesta en cantidades habituales suponga un beneficio en términos de salud, siempre estará presente.

El mejor de los ejemplos

La dieta mediterránea es considerada uno de los patrones dietéticos más saludables. La figura 1 recoge sus principales componentes y la frecuencia de consumo.

A continuación, se pretende destacar algunos de los efectos beneficiosos de sus alimentos principales:

- Las verduras, frutas y frutos secos suponen una fuente importante de fibra, que favorece el control glucémico, y de compuestos como flavonoides, fitoesteroles y vita-

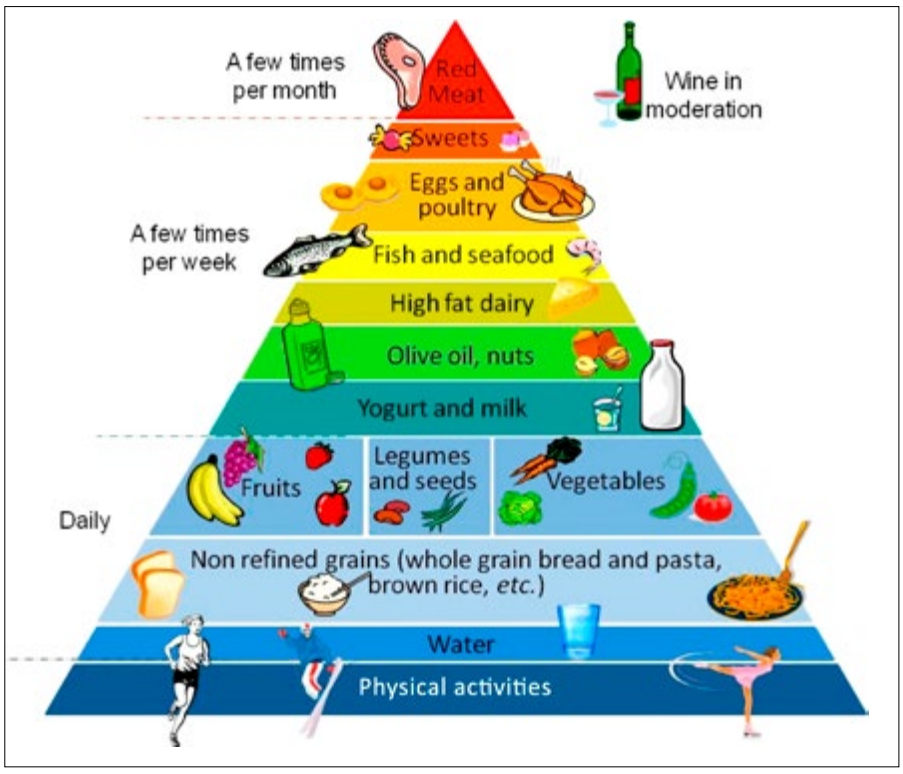


Figura 1. Pirámide de la dieta mediterránea con sus componentes y la recomendación de frecuencia de consumo[1].

minas, cuyo efecto antioxidante supone una reducción de las enfermedades cardiovasculares.

- El aceite de oliva, fuente principal de consumo de grasas, presenta un alto contenido en ácido oleico y polifenoles, con efectos antiaterogénicos, antioxidantes y antiinflamatorios, mejorando el perfil lipídico.
- El pescado y su contenido en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), ejerce un factor protector en el deterioro cognitivo.
- El yogur y otros lácteos, con sus beneficios probióticos y prebióticos, suponen una mejora de la microbiota intestinal, e incluso se han asociado a una reducción en el cáncer de colon.

Son muchos los alimentos y componentes funcionales en la dieta mediterránea, sin opción de plasmar todos ellos en papel, pero estos ejemplos junto con lo mostrado en la figura, permiten afirmar que la dieta mediterránea podría considerarse como una dieta funcional, dadas los efectos positivos en la salud y en el bienestar de sus consumidores.

Son muchos los estudios publicados acerca de los beneficios de la dieta mediterránea. Entre ellos se ha establecido una reducción de las enfermedades cardiovasculares, de la diabetes mellitus tipo 2, de ciertos cánceres y de la mortalidad en términos generales. Sin embargo, las tendencias de dichas patologías no están presentado un descenso, lo que podría relacionarse con unos malos hábitos nutricionales, poniendo aún más en relevancia a los alimentos funcionales. Un estudio realizado en adolescentes en las Islas Baleares, pone de manifiesto que una mayor adherencia a la dieta mediterránea, se relaciona positivamente con el aumento de ingesta de alimentos funcionales, y viceversa.

Pregunta 2. Con respecto a la relación entre microbiota y alimentos funcionales, señale la opción incorrecta:

1. La alimentación es uno de los principales factores determinantes de las poblaciones y de su distribución en la microbiota intestinal desde las primeras etapas de la vida, y los alimentos funcionales podrían jugar un papel importante.
2. El yogur o el kéfir, son alimentos ricos en bacterias capaces de fermentar ácido láctico (LAB), pertenecientes fundamentalmente al género bacteroides.
3. La capacidad de fermentar ácido láctico, además de suponer una mejora en el sabor o la textura, interactúa con la microbiota ejerciendo efectos beneficiosos adicionales.
4. El eje cerebro-intestino, cada vez más explorado, se vería afectado también positivamente.
5. El reflujo gastroesofágico o el estreñimiento son algunas de las patologías gastrointestinales en las que se han observado resultados beneficiosos en relación con el aumento de consumo de alimentos funcionales y dieta mediterránea.

Respuesta correcta: 2.

Mención especial merece la implicación de los alimentos funcionales y de la dieta mediterránea sobre la

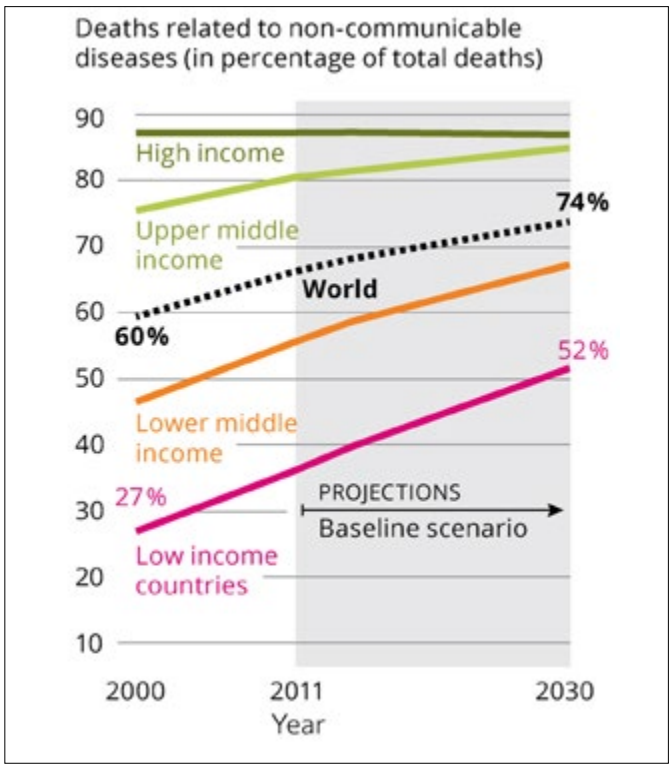


Figura 2. Evolución en los próximos años de las enfermedades no transmisibles según el nivel de desarrollo de los países[2]. *Fuente: European Environment Agency (2017). Descarga desde: https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/figures/the-shift-in-global-disease*

microbiota, dado que la dieta se considera el principal determinante significativo no solo de sus poblaciones, sino también de su actividad metabólica. La mayoría de las especies bacterianas fermentadoras pertenecen a *Lactobacillus, Leuconostoc,* y *Streptococcus,* y están presentes en alimentos animales, vegetales y lácteos, con los beneficios previamente descritos.

Aplicación de los alimentos funcionales en los países en vías de desarrollo

Las enfermedades no transmisibles y metabólicas son una realidad en aumento en estos países, aunque se parta de niveles más bajos como muestra la figura 2.

El menor acceso a medidas medicamentosas, con sus limitantes en seguridad y el hándicap de los costes económicos, explica la necesidad de obtener herramientas más accesibles como a nivel de la dieta. La batata, por ejemplo, ha sido objeto de estudio por sus efectos antioxidantes, antidiabéticos, cardioprotectores, antiinflamatorios y de regulación sobre la respuesta inmune, lo que lo convierte en un alimento funcional. Tal es la importancia que dan a este alimento, que estudios describen los cambios de biodisponibilidad de los componentes beneficiosos de la batata en función del modo de cocina para extraer el máximo beneficio.

Pregunta 3. Señale la opción incorrecta con respecto al papel de los alimentos funcionales en la malaria, una enfermedad infecciosa potencialemente mortal en los países tropicales.

1. El aumento de las resistencias de los fármacos como los antipalúdicos, pone en alerta sobre la necesidad de encontrar nuevas formas de hacer frente a la infección.
2. La microbiota intestinal y su efecto sobre la modulación de la respuesta inmune contra los parásitos, aparece como una oportunidad potencial para el manejo de estas infecciones.
3. Estudios han observado que incluso la microbiota del mosquito tiene influencia sobre la posibilidad de colonización por el parásito. La presencia de bacterias de los géneros *Enterobacter*, *Pseudomona*s, *Chromobacterium* y *Serratia* se relacionan con menor colonización y por tanto con menor transmisión.
4. Alimentos funcionales con efecto probiótico que favoreciesen la producción de anticuerpos frente Beta-Gal, glicano también presente en el parásito, supondrían una disminución de la transmisión de malaria.
5. Todas las respuestas son correctas.

Respuesta correcta: 4.

La microbiota intestinal tiene un papel importante en la modulación del sistema inmune, y así se ha objetivado en su papel en la malaria. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo en animales, pero los resultados son prometedores. Es por ello que el desarrollo de alimentos funcionales que potencien dicha respuesta inmune, o incluso que sirvan de guía para el desarrollo de vacunas hasta el momento con escasos avances, es prioritario. Una de las opciones en términos de vacuna sería mejorar la respuesta inmune frente Alfa-Gal, presente en la membrana del parásito.

Bibliografía

1. Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, Putignani L. Mediterranean diet and health: Food effects on gut microbiota and disease control. Int J Mol Sci. 2014; 15: 11678-99.
2. Amagloh FC, Yada B, Tumuhimbise GA, Amagloh FK, Kaaya AN.. The potential of sweetpotato as a functional food in Sub-Saharan Africa and its implications for health: A review. Molecules. 2021; 26: 2971.
3. Naureen Z, Bonetti G, Medori MC, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Foods of the Mediterranean diet: lacto-fermented food, the food pyramid and food combinations. J Prev Med Hyg. 2022; 63: E28-35.
4. Elmaliklis IN, Liveri A, Ntelis B, Paraskeva K, Goulis I, Koutelidakis AE.. Increased functional foods' consumption and Mediterranean diet adherence may have a protective effect in the appearance of gastrointestinal diseases: A case–control study. Medicines (Basel). 2019; 6: 50.
5. Alkhatib A, Tsang C, Tiss A, Bahorun T, Arefanian H, Barake R, et al. Functional foods and lifestyle approaches for diabetes prevention and management. Nutrients. 2017; 9: 1310.
6. Herdiana Y. Functional food in relation to gastroesophageal reflux disease (GERD). Nutrients. 2023; 15: 3583.
7. Ozen AE, Bibiloni Mdel M, Murcia MA, Pons A, Tur JA. Adherence to the Mediterranean diet and consumption of functional foods among the

Balearic Islands' adolescent population. Public Health Nutr. 2014; 18(4): 659-68.

8. Kim JH, Kim DH, Jo S, Cho MJ, Cho YR, Lee YJ, et al. Immunomodulatory functional foods and their molecular mechanisms. Exp Mol Med. 2022; 54: 1-11.
9. Bamgbose T, Anvikar AR, Alberdi P, Abdullahi IO, Inabo HI, Bello M, et al. Functional food for the stimulation of the immune system against malaria. Probiotics Antimicrob Proteins. 202; 13: 1254-66.
10. Lionetti V, Tuana BS, Casieri V, Parikh M, Pierce GN. Importance of functional food compounds in cardioprotection through action on the epigenome. Eur Heart J. 2019; 40: 575-82.
11. Granato D, Barba FJ, Bursać Kovačević D, Lorenzo JM, Cruz AG, Putnik P. Functional foods: Product development, technological trends, efficacy testing, and safety. Annu Rev Food Sci Technol. 2020; 11: 93-118.
12. Sastre A. La dieta mediterránea: ¿una alimentación funcional? En: Luengo E. Alimentos funcionales y nutracéuticos [Internet]. Sociedad Española de Cardiología; 2007. Disponible en: https://secardiologia.es/publicaciones/catalogo/libros/5469-alimentos-funcionales-y-nutraceuticos
13. Karagodin VP, Sukhorukov VN, Orekhov AN, Yet SF, Sobenin IA. Atherosclerosis prevention: the role of special diets and functional food. Front Biosci (Elite Ed). 2020; 12: 95-101.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Taller Alimentos funcionales

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Fibra dietética

Soledad Amorós Villaverde, Iciar Perea Fuentes, Laura Oliva García, Andrea Palacios Bermejo, Eduardo Rodríguez Pascual, Irene Comino Hidalgo

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

Correspondencia: S. Amorós Villaverde (samorosvillaverde@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):131-133

La fibra es un componente esencial en la dieta de todo ser humano, incluidos los niños. Se conocen sus efectos beneficiosos tanto a nivel gastrointestinal, cardiovascular, metabólico e inmunológico (Salvatore *et al*. 2023)lignin and resistant starch. Dietary fibers provide immune, cardiovascular, metabolic and intestinal beneficial effects in humans. Fibers naturally present in foods (fruits, vegetables, legumes, cereals. A lo largo de la historia se han propuesto diferentes definiciones, que se han ido sufriendo ligeras modificaciones, en 1953 se hablaba de la fibra dietética como los componentes no digeribles procedentes de la pared de las células vegetales (Hojsak *et al*. 2022).

El Código Alimentario considera la fibra dietética como polímeros de carbohidratos formados por 10 o más monómeros que no pueden ser digeridos por los enzimas presentes en el tracto digestivo de los seres humanos. La más reciente es la propuesta por el Consorcio Internacional de Calidad de los Carbohidratos (ICQC), que se refiere a ellas como carbohidratos de origen vegetal no absorbibles y no carbohidratos como la lignina u oligosacáridos intracelulares como los fructanos (Hojsak *et al*. 2022; Salvatore *et al*. 2023).

Actualmente, el concepto de fibra dietética incluye un grupo heterogéneo de sustancias que no pueden ser digeridas por los enzimas presentes en el intestino delgado y pasan al intestino grueso donde pueden o no ser fermentadas en diferente grado por la microbiota intestinal. Estas incluyen:

- Polisacáridos vegetales sin almidón como celulosa, pectina, gomas, hemicelulosas, β-glucanos y componentes de la avena y el trigo.
- Carbohidratos de origen vegetal que no se recuperan por la precipitación del alcohol como la inulina, oligosacáridos y fructanos.
- Lignina, quitina y algunos almidones resistentes.
- Fibras sintéticas o modificadas.

Se han propuesto algunas fórmulas para determinar la cantidad de fibra diaria que debe ser consumida en edad pediátrica, como la de la Academia Americana de Pediatría (edad en años + 5, o 0,5 g por kg de peso), pero no existe un consenso claro. Diferentes escuelas proponen los siguientes valores de referencia:

- El Instituto de Medicina en Estados Unidos (2005) recomienda una ingesta diaria total de fibra de 14 g por 1.000 kcal consumidas en adultos sanos. Extrapolan estas recomendaciones a los niños, de tal manera que aconsejan una ingesta de 19 g/día para niños de 1 a 3 años y 25 g/día para niños de 4 a 8 años.
- Los valores de referencia de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (2019) se establecen en 10 g/día para niños de 1 a 3 años, 14 g/día para niños de 4 a 6 años, 16 g/día para niños de 7 a 10 años y 19 g/día para niños de 11 a 14 años
- En 2015, el Comité Asesor Científico sobre Nutrición del Reino Unido (SACN) (2015) recomendó una ingesta diaria de fibra de 15 g/día para niños de 2 a 5 años, 20 g/día para niños de 5 a 11 años, 25 g/día para los de 11 a 16 años y 30 g/día para los de 16 a 18 años.

Sin embargo, la mayoría de los niños sanos consumen menor cantidad de fibra de las recomendadas. Actualmente la mayoría de las recomendaciones hacen referencia a la cantidad total de fibra ingerida, y no a la calidad ni procedencia de la misma, que está determinada por sus características físicas y químicas, combinadas con su fermentabilidad y capacidad de producir volumen.

Las fibras solubles son aquellas que se disuelven en medio acuoso en el laboratorio y no precipitan en alcohol, lo que les confiere unas propiedades específicas que favorecen la disminución de los niveles de colesterol al unirse a los ácidos biliares y aumentar su excreción fecal, favorecen el enlentecimiento del vaciado gástrico mejorando la digestión del almidón y otros macronutrientes y disminuyendo los niveles de glucemia postpandrial. Las fibras solubles suelen ser más fermentables y viscosas. Por otro lado, las fibras insolubles (celulosa, hemicelulosa, lignina, quitina y salvado de trigo) contribuyen más a la generación de la masa fecal estimulando la evacuación intestinal, diluyen el contenido del colon protegiendo el intestino de sustancias nocivas y adsorben el contenido del colon indeseable (Korczak *et al*. 2017).

Otras de las principales características que las define es la fermentabilidad, que viene determinada por el grado, en que la microbiota intestinal es capaz de descomponer la estructura inicial, dando lugar a otras moléculas más sencillas como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los ácidos grasos de cadena corta están representados por el acetato, propionato y butirato. Entre los efectos de estos en el organismo destaca el uso como fuente de energía para los colonocitos, la producción de mucina, la regulación de apoptosis y la inmunidad, la modulación de la saciedad, mantienen la función de membrana favoreciendo la absorción de minerales del colon (calcio y magnesio) y estimulan el crecimiento de la microbiota intestinal. Mientras que el butirato tiene un papel fundamental en el intestino y tiene efectos antiinflamatorios e inmunológicos, el acetato y el propionato regulan la biosíntesis del colesterol y la gluconeogénesis en el hígado, la diferenciación de los adipocitos, el metabolismo y la inflamación (Salvatore *et al*. 2023). En relación a los efectos adversos del consumo de fibra dietética, en la mayor parte de las ocasiones han sido leves, como la presencia de diarrea, distensión abdominal, flatulencias o molestias abdominales.

La composición de la microbiota varía entre y dentro de los individuos, durante momentos de salud y enfermedad y según las principales etapas de la vida. Desde las primeras etapas de la colonización intestinal, los carbohidratos dan forma a la composición, el desarrollo y la actividad metabólica de la microbiota intestinal. Tanto la composición de la microbiota intestinal como su actividad metabólica, favorecida entre otras cosas por la fermentación de la fibra, parecen tener un papel importante en el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles. Dados los efectos beneficiosos que se conocen sobre la fibra dietética, típicamente se ha recomendado su suplementación en diferentes trastornos gastrointestinales (Korczak *et al*. 2017). En las últimas décadas cada vez se ha incidido más sobre el papel de la alimentación en los trastornos abdominales funcionales, ya que parecen interferir con la motilidad y la sensibilidad gastrointestinal, la función de barrera y la microbiota intestinal, provocando una alteración en los mecanismos reguladores del intestino (De Bruijn *et al*. 2022). Se ha realizado algún ensayo clínico en el que parece que la suplementación dietética con algún tipo de fibra soluble *(psyllium)* parece reducir el número de episodios de dolor abdominal en pacientes con síndrome de intestino irritable (Shulman *et al*. 2017).

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) cada vez se reconoce más el posible efecto beneficioso de su uso, ya que pueden restaurar la capa mucosa y la función de barrera, mejorar la disbiosis, aumentan la producción de AGCC intestinales y metabolitos microbianos (particularmente butirato) y ayudan a reducir la inflamación. Hay pacientes que en el momento de la reagudización reducen el consumo de fibra porque parece que no la toleran bien e incluso pueden exacerbar los síntomas, ya que hay ciertas fibras pueden inducir citoquinas proinflamatorias, en función de la microbiota basal (Salvatore *et al*. 2023). En un consenso pediátrico europeo de expertos concluyen que no hay suficiente evidencia para restringir el consumo de fibra, tampoco hay evidencia en relación a los estudios publicados hasta día de hoy en población pediátrica, para recomendar la suplementación de fibra en pacientes con estas características.

En el caso del estreñimiento el bajo consumo de fibra se ha considerado un factor de riesgo para su desarrollo, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) recomiendan una ingesta normal de fibra para niños con estreñimiento funcional, pero carecen de orientación específica sobre el tipo o fuente de fibra que podría ser más beneficiosa para estos niños. Se han realizada estudios en los que han comparado distintos tipos de fibra, objetivándose mejoría en la evacuación intestinal, diminución de la consistencia de las heces o mejoría de los episodios de dolor abdominal. Sin embargo, la heterogeneidad en el diseño de los mismos, no permite establecer conclusiones en cuanto al papel de la suplementación con fibra en el tratamiento del estreñimiento infantil y no debe usarse como tratamiento único o de primera línea para el estreñimiento crónico en niños (Hojsak *et al*. 2022; Salvatore *et al*. 2023).

La fibra debe ser un componente esencial en la dieta, ya que se conocen sus efectos beneficiosos en la salud tanto a corto como a largo plazo, los cuales dependen de sus características físicas y químicas, su fermentabilidad y propiedades de volumen. Algunos estudios han demostrado el efecto beneficioso de determinadas fibras o de varias combinaciones de fibras sobre diferentes trastornos gastrointestinales como el estreñimiento funcional, el dolor abdominal y el síndrome del intestino irritable. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra y la heterogeneidad en el diseño del estudio, impiden establecer recomendaciones de una fibra dietética específica para un determinado trastorno.

Bibliografía

- De Bruijn CM, Rexwinkel R, Gordon M, Sinopoulou V, Benninga MA, Tabbers MM. Dietary interventions for functional abdominal pain disorders in children: a systematic review and meta-analysis. Exp Rev Gastroenterol Hepatol. 2022; 16(4): 359-71.
- Hojsak I, Benninga MA, Hauser B, Kansu A, Kelly VB, Stephen AM, et al. Benefits of dietary fibre for children in health and disease. Arch Dis Child. 2022; 107(11): 973-9.
- Korczak R, Kamil A, Fleige L, Donovan SM, Slavin JL. Dietary fiber and digestive health in children. Nutr Rev. 2017; 75(4): 241-59.
- Salvatore S, Battigaglia MS, Dozio E, Pensabene L, Agosti M. Dietary fibers in healthy children and in pediatric gastrointestinal disorders: A practical guide. Nutrients. 2023; 15(9): 2208.
- Shulman RJ, Hollister EB, Cain K, Czyzewski DI, Self MM, Weidler EM, et al. Psyllium fiber reduces abdominal pain in children with irritable bowel syndrome in a randomized, double-blind trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15(5): 712-19.e4.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Taller Alimentos funcionales

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Productos lácteos fermentados. Beneficio de los mismos en la dieta pediátrica

Iciar Perea Fuentes, Beatriz Herrero Hernanz, María Salvador Rodríguez, Laura Oliva García, Andrea Palacios Bermejo, Eduardo Rodríguez Pascual, Laura de la Sen de la Cruz, Francisco Javier Rodríguez Represa

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

Correspondencia: I Perea Fuentes (ichi.pf.96@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):134-136

Introducción

Los productos lácteos fermentados, son alimentos que han pasado por un proceso de fermentación en el que bacterias generadoras de ácido láctico como *Lactobacillus, Lactococcus* y *Leuconostoc*, transforman los azúcares de la leche en ácido láctico.

El proceso de fermentación, mejora la conservación de los alimentos y proporciona beneficios para la salud al aumentar la biodisponibilidad de nutrientes. Así mismo, promueve la salud intestinal favoreciendo una microbiota idónea para la salud.

Estos productos lácteos fermentados constituyen una fuente de probióticos que pueden ayudar a mejorar la salud digestiva en los niños y a equilibrar la microbiota intestinal. Además, estos probióticos, son útiles para tratar problemas gastrointestinales como la diarrea asociada a antibióticos.

Así mismo, los productos lácteos fermentados, son ricos en calcio que es esencial para el desarrollo y crecimiento de los huesos en los pacientes pediátricos y aportan proteínas y otros nutrientes que se consideran esenciales para un correcto desarrollo y crecimiento del paciente pediátricos.

Bacterias ácido-lácticas

Las bacterias ácido lácticas (BAL) son microorganismos encargados de la fermentación de distintos alimentos como la leche, vegetales y carne para obtener productos fermentados que consumimos en el día a día siendo el más conocido el yogur. Otros productos obtenidos de la acción de estos microorganismos, son los quesos, encurtidos y algunos embutidos. Además, estas bacterias forman parte de la producción de vinos y cerveza. Además de lo mencionado, mejoran la textura, sabor y olor de los alimentos y aumentan la calidad nutritiva de los mismos.

Los probióticos son microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del hospedador cuando se administran en cantidades adecuadas. De esta forma, la mayoría de los probióticos pertenecen a las BAL y son utilizadas por la industria alimentaria para mejorar la salud.

Características de las BAL: cocos o bacilos Gram postitivos, no móviles, anaerobios, oxidasa y catalasa negativos y que producen ácido láctico como principal o único producto de la fermentación de carbohidratos.

Las BAL encargadas de la fermentación de alimentos, pueden entrar en dichos alimentos de distintas formas, pueden estar presentes en la materia prima en cantidad suficiente, estar en el equipo que se va a emplear para preparar y fermentar el alimento, pueden ser aditivos conocidos, material de una fermentación previa, cultivos que contienen una mezcla de iniciadores o cultivos que contienen cepas definidas como cultivos puros.

Tipos de productos lácteos fermentados

Como hemos mencionado anteriormente, los productos lácteos fermentados, están producidos a partir de leche que ha sido fermentada por microorganismos específicos, siendo los principales las BAL. Cuando se realiza la fermentación,

se producen metabolitos como el ácido láctico y otros compuestos que conservan la leche y le otorgan distintas características.

Entre los distintos productos lácteos fermentados, podemos encontrar:

- **Yogur:** producto lácteo fermentado más conocido que se produce al fermentar la leche con cultivos bacterianos específicos como *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus.* Así miso, algunos yogures pueden contener cepas adicionales de bacterias probióticas. En algunos países el consumo de yogur es incluso superior al de leche fresca.
- **Kéfir:** alimento probiótico obtenido de la fementación de la leche con gránulos de kéfir que contienen una variedad de bacterias lácticas y levaduras. Se obtiene así una bebida con textura similar a la del yogur.
- **Mantequilla acidificada:** subproducto de la mantequilla que se utiliza a menudo en cocina para otorgar textura y sabor a los platos. Las bacterias más empleadas en la fermentación de la misma son *Lactobacillus lactis* y *Streptococcus diacetilactis.*
- **Leche cultivada:** se obtiene por acidificación biológica de la leche que ha sido tratada previamente en forma térmica. Se fermenta con diferentes cepas de bacterias al yogur.
- **Cuajada:** producto lácteo fermentado obtenido coagulando la leche con bacterias lácticas y cuajo. Su consistencia puede variar desde más líquida hasta firme.
- **Lassi:** originario de la India, bebida hecha con yogur, especias y agua que se consume normalmente como una bebida refrescante y puede ser dulce o salado.

La conversión de la leche en estos alimentos, presenta distintas ventajas como pueden ser la conservación y, el menor riesgo de adquisición de toxiinfecciones debido a distintos compuestos de las BAL que inhiben el crecimiento de microorganismos patógenos.

Los probióticos han demostrado efectos preventivos y curativos en enfermedades gastrointestinales como la diarrea aguda o la intolerancia a la lactosa. Para tener estos efectos beneficiosos, es necesario que las bacterias que se encuentran en los productos lácteos fermentados, se encuentren vivas y que sean capaces de superar las barreras del estómago y del intestino delgado.

Por todo lo anterior, se comercializan productos lácteos fermentados que además de las bacterias necesarias para la elaboración de los mismos, se les añaden otras cepas que poseen mayor resistencia al tránsito por el estómago y el intestino delgado. La capacidad de la bacteria de colonizar e instaurarse en el colon es específica de cada cepa y especie habiendo distinta adherencia a la mucosa intestinal entre las diferentes cepas de probióticos comercializadas.

Productos lácteos fermentados en Pediatría

Los productos lácteos fermentados, son elementos que pueden desempeñar un importante papel en la dieta de los niños ya que no solo aportan nutrientes esenciales para el desarrollo y crecimiento de los niños si no que ofrecen aspectos beneficiosos específicos para la salud de la población pediátrica.

Como aspectos destacados del consumo de productos lácteos fermentados por parte de la población pediátrica podemos exponer:

1. **Aporte de probióticos:** los productos lácteos fermentados son altamente ricos en probióticos, microorganismos vivos que presentan beneficios para la salud de la microbiota intestinal. El equilibrio de la flora intestinal en la infancia es altamente importante para el desarrollo del sistema inmunológico y la prevención del desarrollo de trastornos gastrointestinales por lo que la introducción temprana de probióticos, puede contribuir al fortalecimiento de la salud digestiva de los pacientes pediátricos.
2. **Desarrollo óseo:** el calcio es un elemento fundamental en el desarrollo óseo siendo los productos lácteos fermentados una muy buena fuente de este nutriente mejorando los huesos y dientes. Así mismo el consumo, por ejemplo, de yogur, se asocia de forma positiva a la absorción de calcio en todas las etapas de la vida humana.
3. **Intolerancia a la lactosa:** este es un problema común en la infancia. Las bacterias ácido-lácticas presentes en los productos lácteos fermentados ayudan a digerir la lactosa permitiendo que los niños con intolerancia a la lactosa obtengan los beneficios nutricionales que aporten los lácteos sin presentar molestias digestivas.
4. **Obesidad:** algunos productos lácteos fermentados y cepas probióticas han demostrado debido a sus diversos componentes, tener un cierto efecto antiobesidad.
5. **Prevención de enfermedades del tracto respiratorio:** hay cierta relación entre el consumo de estos productos lácteos fermentados y la prevención y disminución de la duración o de la incidencia de las infecciones del tracto respiratorio superior en la población pediátrica.
6. ***Helicobacter pylori:*** junto al tratamiento médico erradicador, los productos lácteos fermentados, pueden ayudar a la erradicación de esta bacteria pudiendo aumentar el efecto del tratamiento médico hasta en un 5-10%.

En cuanto a la introducción de productos lácteos fermentados en la dieta pediátrica, a medida que se inicia la introducción de alimentos sólidos, pueden introducirse estos productos de manera progresiva, siempre consultando con el pediatra para la introducción de los mismos. Su textura hace que sean productos atractivos para los niños más pequeños.

Además, la variedad de opciones de productos lácteos fermentados hace que puedan adaptarse a las preferencias individuales de los niños siendo crucial elegir los productos lácteos fermentados que tengan baja cantidad de azúcares añadidos.

En conclusión, la introducción de productos lácteos fermentados en la dieta de la población tanto adulta como pediátrica ofrece beneficios para la salud mejorando la microbiota intestinal y la salud digestiva y aportando nutrientes esenciales para optimizar el crecimiento y desarrollo de los niños.

Bibliografía

- Tojo Sierra R, Leis Trabazo R, Barros Velázquez J, Prado Rodríguez M. Productos lácteos fermentados. An Pediatr (Barc). 2006; 04(S1): 54-66.
- Ramírez JCR, Ulloa PR, González MYV, Ulloa JA, Romero FA. Bacterias lácticas: Importancia en alimentos y sus efectos en la salud [Internet]. Edu.mx.
- Kroger M, Kurmann JA, Basic JL. Fermented milks – past, present and future. Food Technol. 1989; 43: 92-9.
- Valera JG. Probióticos: qué son, para qué se usan y cuándo hay que tomarlos. Marca [Internet]. el 29 de diciembre de 2020.
- Kosikowski FV. Cheese and fermented milk products. Ann Harbour: Kosikowski Associates; 1977.
- Robinson RK. Microbiología lactológica. Vol. 2. Zaragoza: Acribia; 1987.
- Veisseyre R. Lactología técnica: composición, recogida, tratamiento y transformación de la leche. Zaragoza: Acribia; 1988.
- Leis R, Tojo R. Prevalence of lactose malabsorption in Galicia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997; 25: 296-300.
- Kunji ERS, Mierau J, Hagting A, Poolman B, Konings WN. The proteolytic system of lactic acid bacteria. Ant van Leeuwen. 1996; 70: 87-221.
- García-Garibay M. Leches fermentadas como vehículos de prebióticos. Archivos de Investigación Pediátrica de México. 2000; 3(11): 327-34.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Taller ¿Qué sabemos de los probióticos?

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Probióticos, prebióticos, simbióticos, postbióticos… conceptos generales

Laura Oliva García, Andrea Palacios Bermejo, Eduardo Rodríguez Pascual, Laura de la Sen de la Cruz, Soledad Amorós Villaverde, Irene Mingueza de la Paz

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

Correspondencia: L. Oliva García (l.olivag95@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):137-139

Introducción

El microbioma humano es un tema de gran interés en aumento para la investigación. Se ha demostrado su papel en la protección del huésped, con una implicación importante en el desarrollo de un sistema inmunitario normal y equilibrado. De este modo, los diferentes -óticos (probióticos, prebióticos, simbióticos…) se sugieren como opción terapéutica o preventiva para una variedad de enfermedades infantiles[1].

Cada día se conoce más acerca de los beneficios de los probióticos y prebióticos (y otros conceptos más novedosos), lo que da lugar a un crecimiento exponencial de los productos comerciales disponibles, y existen numerosos estudios que garantizan que su uso en la población general es seguro.

Definiciones y conceptos

En la actualidad, hay un amplio abanico de conceptos en torno a la microbiota dada la creciente investigación al respecto.

Los **probióticos** son microorganismos vivos (condición esencial) que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del consumidor[2,3].

Los probióticos deben de cumplir una serie de características[1-3].

- Deben ser microorganismos no patógenos ni tóxicos, sin efectos adversos, es decir, seguros.
- Los microorganismos vivos deben ser resistentes a la destrucción tecnológica (liofilización, por ejemplo).
- Deben ser capaces de atravesar los tramos altos del tubo digestivo manteniendo su supervivencia (resistir a la secreción gástrica, biliar, vaciamiento gástrico, motilidad intestinal…), y tener capacidad de adherencia y de colonización del epitelio intestinal para seguir los efectos sobre la salud deseados (tipo inmunomodulador, efectos sobre la barrera intestinal, capacidad de influir en algún proceso metabólico…).
- Verificación mediante ensayos clínicos de las expectativas derivadas de que sus propiedades demostradas *in vitro* se cumplen tras su administración en humanos.
- Deben contener el número adecuado de microorganismos viables (efecto dosis-dependiente) para lograr el efecto beneficioso demostrado (una menor dosificación no tiene evidencia sobre su efecto beneficioso).
- El producto debe incluir el género, especie y cepa específica. Este es un requisito esencial para cualquier microorganismo que se pretenda comercializar, ya que los efectos beneficiosos sólo pueden atribuirse a la cepa cepas estudiada, y no a la especie o a todo un grupo de probióticos (efecto cepa-específico).

Aunque el término globalmente más conocido sea el de probióticos, existen otros conceptos importantes a tener en cuenta. Los **prebióticos** son sustratos no digeribles, utilizados de forma selectiva por microorganismos del hospedador, que le confiere un beneficio en salud. Los prebióticos con evidencia científica son carbohidratos [inulina, fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS), lactulosa y oligosacáridos de leche materna (HMO)]. Estos prebióticos, bajo condiciones anaeróbicas, pueden ser fermentados por bacterias intestinales del hospedador, produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que contribuyen a la regu-

lación metabólica y control del metabolismo energético, así como a la prevención o remisión de patologías intestinales y/o sistémicas[3,4].

Los prebióticos son resistentes al proceso digestivo, no son absorbidos a través del epitelio intestinal y son fermentados o metabolizados de manera selectiva por la microbiota del hospedador, ejerciendo efectos beneficiosos en la salud[3,4].

Los **simbióticos** son, por tanto, la mezcla de uno o más organismos probióticos con uno o varios compuestos prebióticos. Existen dos tipos diferentes, según su acción y diana[3,5,6]:

- Simbiótico sinérgico: simbiótico en el que el sustrato está diseñado para ser utilizado selectivamente por los microorganismos co-administrados.
- Simbiótico complementario: simbiótico compuesto de un probiótico combinado con un prebiótico, que está diseñado para actuar sobre microorganismos autóctonos.

Existen también otros conceptos más novedosos. Los **posbióticos** son metabolitos secretados o liberados por lisis de organismos probióticos que, ingeridos en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del consumidor. Se diferencian de los **paraprobióticos** en que estos son componentes celulares estructurales[7].

Por otro lado, los paraprobióticos son células microbianas inactivadas o fracciones de las células que cuando son administrados en cantidades adecuadas, pueden conferir un beneficio para el consumidor[8].

En general, la característica global a todos ellos es que *"administrado en cantidades adecuadas, confieren un beneficio en la salud del consumidor"*.

Usos de los probióticos en la práctica clínica habitual[9]

Se ha demostrado el efecto beneficioso de diversos probióticos en la prevención o en el tratamiento de algunas condiciones pediátricas, sobre todo a nivel gastrointestinal. Sus principales usos son el tratamiento de la gastroenteritis aguda, como tratamiento coadyuvante de la erradicación del *Helicobacter pylori*. También se ha visto su utilizad en la prevención de la diarrea aguda e infecciones comunes de guarderías, la diarrea asociada a antibióticos, la diarrea nosocomial, la enterocolitis necrotizante y las enfermedades alérgicas.

Y, además, se utiliza tanto en el tratamiento como en la prevención del cólico del lactante, los trastornos funcionales gastrointestinales ligados al dolor abdominal y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Las recomendaciones de las sociedades científicas se basan en meta-análisis y revisiones sistemáticas publicadas sobre los beneficios encontrados en el empleo de cepas específicas a dosis determinadas, en patologías concretas. Sin embargo, a pesar del uso cada vez más extendido de los probióticos, los estudios publicados hasta la fecha tienen gran diversidad en su diseño y muestran, en muchas ocasiones, resultados no concluyentes, originando una importante dificultad para el desarrollo de guías definitivas de tratamiento que faciliten un uso racional de los mismos.

Sin embargo, existen otros probióticos con efectos beneficiosos a otros niveles.

En los seres humanos, las bacterias probióticas más utilizadas pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque también se utilizan otros géneros, *como Streptococcus, Enterococcus, Lactococcus, Pediococcus, Bacillus* y *Escherichia*, y algunas cepas de levadura de *Saccharomyces*.

Gastroenteritis aguda adquiridas en la comunidad

- Como tratamiento:
  - *Lactobacillus rhamnosus* GG, a dosis de 10^{10}-10^{11} UFC, dos veces por día durante 5-7 días (evidencia 1a).
  - *Saccharomyces boulardii*, cepa de *S. cerevisiae* CNCM I-745, a dosis de 250-750 mg/día, durante 5-7 días (evidencia 1a).
  - *L. reuteri* DSM 17938 a dosis de 10^8 a 4×10^8 UFC/día, habitualmente 5-7 días (evidencia 2).
  - Existen también formulaciones multicepa (*Lactobacillus acidophilus-rhamnosus* 573L/1, 573L/2, 573L/3) a dosis de $1{,}2 \times 10^{10}$ UFC dos veces al día, durante 5 días, con efecto solo en diarrea rotavirus (evidencia 2).
- Como prevención:
  - *L. casei* DN-114 001 en leche fermentada 10^{10} UFC, una vez por día (evidencia 1b).
  - *B. lactis* Bb-12 o *L. reuteri* ATCC 55730 10^7 UFC/g polvo de fórmula (evidencia 1b).
  - *L. casei* Shirota en leche fermentada 10^{10} UFC, una vez al día (evidencia 1b).

Diarrea asociada al uso de antibióticos

- *L. rhamnosus* GG a dosis de 10^{10} UFC, una o dos veces al día (evidencia 1b). En cinco estudios que cubren 445 niños se mostró que, en comparación con placebos o ningún tratamiento, la administración de *LGG* redujo el riesgo de diarrea asociada al uso de antibióticos de 23% a 9,6% (RR 0,48; IC 95%: 0,26-0,89).
- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, a dosis de 5×10^9 UFC/cápsula o 250-500 mg dos veces al día (evidencia 1b). En un estudio que abarcaba 1.653 niños, la administración de *S. boulardii* redujo el riesgo del 20,9% al 8,8% en 6 ensayos clínicos aleatorizados (RR 0,43; IC del 95%: 0,30 a 0,60). Por otra parte, *S. boulardii* redujo el riesgo de diarrea asociada con *Clostridium difficile* en 2 ensayos clínicos aleatorizados (RR 0,25; IC del 95%: 0,08 a 0,73), en otro estudio que abarcaba 579 niños.

Por lo tanto, para prevenir la diarrea asociada a antibióticos se debería tener en cuenta *LGG* y *S. boulardii*. Además, *S. boulardi* es útil en la prevención de diarrea asociada a *C. difficile*.

Cólico del lactante

Es bien conocido el uso de *L. reuteri* DSM 17938, a dosis de 10^8 UFC/día administrado durante 21-30 días para el tratamiento, y durante 3 meses para la prevención del cólico del lactante (evidencia 1b). También se ha demostrado que otras cepas y otros probiótios no tienen efecto sobre los cólicos del lactante.

También se ha visto que la mejoría de los cólicos del lactante es mayor en caso de niños alimentados con lactancia materna en comparación con los lactantes alimentados con fórmula de inicio.

En un metanálisis de 2014, que incluye 3 ensayos clínicos aleatorizados se vio que la administración de *L. reuteri* DSM 17938 redujo los tiempos de llanto en el día 21 en 43 minutos (diferencia media 43 min/día, IC 95%: 68 a 19) en comparación con la administración de placebo, pero este efecto apareció principalmente en los lactantes alimentados con lactancia materna.

Dolor abdominal funcional

Existe alguna evidencia en el uso de probióticos en pacientes con dolor abdominal funcional:

- *L. rhamnosus* GG 10^{10}-10^{11} UFC, dos veces al día (evidencia 1a).
- *L. reuteri* DSM 17938 10^8 UFC, dos veces al día, con evidencia 1 b efectivo para el alivio de algunos síntomas de los trastornos intestinales funcionales.

Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados que muestran la eficacia en estos casos presenta heterogeneidad en cuanto al protocolo del estudio, duración de las intervenciones, resultados primarios y tipo de dolor tratado, así que es difícil poder interpretar estos resultados. De esta forma, no existe ninguna recomendación estandarizada al respecto.

Otras aplicaciones

- **Enterocolitis necrotizante:** existen ensayos clínicos y revisiones sistemáticas de los mismos que muestran que la suplementación con probióticos en prematuros reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante y de muerte secundaria a la misma. Las últimas revisiones recomiendan el uso rutinario de probióticos en prematuros de forma precoz en el momento en el que se inicia la nutrición enteral y mantenerse hasta las 36-37 semanas de edad corregida o hasta el alta. Sin embargo, la Organización Mundial de Gastroenterología no tiene unas recomendaciones concretas sobre qué cepa recomendar.
- **Enfermedad inflamatoria intestinal:** existe escasa evidencia sobre el uso de probióticos en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Enfermedades alérgicas:** la Organización Mundial de Alergia recomienda el uso de probióticos durante el embarazo, la lactancia y el destete en caso de familias con alto riesgo de enfermedad alérgica. Sin embargo, la ESPGHAN considera que aún no existe evidencia científica suficiente para recomendar su uso de forma rutinaria en la prevención de atopia o de alergias. Por otro lado, existen estudios que abalan una adquisición más rápida de la tolerancia oral de niño con alergia a proteína de leche de vaca (tanto mediada como no mediada por IgE).
- **Infecciones del tracto respiratorio superior:** las cepas probióticas más estudiadas fueron *Lactobacillus rhamnosus* GG (*LGG*) y *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* (*BB-12*). *LGG* se examinó en tres estudios con un total de 1.375 niños que recibieron dosis de 10^8 a 10^9 UFC/día. Todos los estudios informaron de efectos positivos en la reducción de la incidencia de infecciones respiratorias, no así la otra cepa investigada *BB-12*, que mostró escaso efecto. Se concluye que, si se consideran los probióticos para la prevención de infección respiratoria del tracto superior en niños que asisten a guarderías, durante los meses de invierno, solo se debe considerar *LGG*. Sin embargo, la evidencia es limitada, y no hay evidencia convincente para recomendar el uso de probióticos para prevenir infecciones gastrointestinales en guarderías.
- **Otros usos:** parece que los probióticos y demás -óticos podrían ser útiles en patologías no gastrointestinales, como en la vaginosis bacteriana, infecciones del tracto urinario, caries dentales…

Bibliografía

1. Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in Pediatrics. A review and practical guide. Nutrients. 2021; 13(7): 2176.
2. Rodríguez Gómez JM, Requena Rolanía T. Probióticos: conceptos generales y aspectos tecnológicos. En: Álvarez Calatayud G, Guarner Aguilar F, editores. Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2022. p. 167-72.
3. Hernández A, Coronel C, Monge M, Quintana C. Microbiota, prebióticos, probióticos y simbióticos. Pediatr Integral. 2015; XIX(5): 337-54.
4. Clemente Gimeno A, Requena Rolanía T. Prebióticos. En: Álvarez Calatayud G, Guarner Aguilar F, editores. Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2022. p. 181-4.
5. Medina Monroy F, Rosa Salazar DJ. Simbióticos. En: Álvarez Calatayud G, Guarner Aguilar F, editores. Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2022. p. 215-20.
6. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020; 17(11): 687-701.
7. Tsilingiri K, Barbosa T, Penna G, Caprioli F, Sonzogni A, Viale G, et al. Probiotic and postbiotic activity in health and disease: comparison on novel polrised ex-vivo organ cluture model. Gut. 2012; 61: 1007-15.
8. Álvarez Calatayud G, Margolles Barros A, Leis Trabazo R, Peña Quintana L. Paraprobióticos. En: Álvarez Calatayud G, Guarner Aguilar F, editores. Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2022. p. 227-32.
9. Hernández Hernández A, Coronel Rodríguez C, Gil Vázquez JM. Novedades en probióticos: evidencias, indicaciones y seguridad. Pediatr Integral. 2020; XXIV(3): 151-65.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Taller ¿Qué sabemos de los probióticos?

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Qué no hacer al emplear probióticos

Andrea Palacios Bermejo, Eduardo Rodríguez Pascual, Laura de la Sen de la Cruz, Soledad Amorós Villaverde, Iciar Perea Fuentes, Laura Pozo Díaz, Guillermo Álvarez Calatayud

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

Correspondencia: A. Palacios Bermejo (apb8257@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):140-142

Introducción

Las prácticas de no hacer en el ámbito asistencial tienen como objetivo evitar las prácticas clínicas que no aportan ningún beneficio a los pacientes o que les someten a riesgos superiores a sus beneficios. Estas iniciativas aplican una metodología similar: establecer, en base a la evidencia científica o el consenso profesional, lo que no hay que hacer en la práctica clínica en hospitales y atención primaria.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) viene incluyendo en sus guías, desde el año 2007, recomendaciones *«Do not do»* («no hacer») basadas en no realizar aquellas intervenciones cuya relación beneficio/riesgo no está clara o para las que no se dispone de evidencia para aconsejar su uso continuado.

En un informe publicado en noviembre de 2014 la Academy of Medical Royal Colleges sostiene que los profesionales sanitarios tienen la obligación ética de reducir el gasto en el sistema nacional de salud. Para ello considera que las recomendaciones «no hacer» son un excelente recurso y sugiere que su aplicación, junto con otras medidas que reduzcan el uso de pruebas innecesarios y prescripciones inadecuadas.

Una Recomendación de No Hacer es una indicación de abandonar una práctica clínica de escaso valor. El escaso valor lo determina el hecho de que la práctica no reporte ningún beneficio conocido para los pacientes y/o les ponga en riesgo de sufrir daños y además pueda suponer un derroche de recursos, sanitarios y/o sociales.

La calidad de la evidencia científica debe estar basada en uno o varios documentos de alta calidad científica y que hayan utilizado una metodología explícita, y en el que se indiquen los métodos de búsqueda, selección y evaluación de la evidencia científica, por ejemplo, las Guías de Práctica Clínica o las Revisiones Sistemáticas.

A continuación, se formulan diferentes cuestiones para aclarar, bajo el rigor científico, el correcto empleo de probióticos y prebióticos por parte de los profesionales sanitarios.

Entender que todos los probióticos son eficaces y tienen las mismas indicaciones

Actualmente se considera que existen beneficios generales ligados a mecanismos de acción que prácticamente todos los probióticos estudiados son capaces de llevar a cabo. Sin embargo, cuanto más definido y específico sea el efecto clínico que queramos obtener, más limitado será el número de cepas concretas que sean capaces de conseguirlo.

A las bacterias se les realiza un proceso de selección para evaluar las propiedades necesarias para que sean efectivos a nivel del tubo digestivo. Además, también evalúa otras funciones como actividad antioxidante, antiinflamatoria, inmunomoduladora, analgésica, entre otras. Después de este proceso se distinguen varias cepas que ejercen solo algunas de todas las propiedades descritas para los probióticos, por lo que se concluye que los efectos clínicos son cepa-específicos.

En conclusión, NO TODOS LOS PROBIOTICOS SON IGUALES. Algunos ejemplos en el ámbito pediátrico son: *L. reuteri* DSM 17938 está indicada en el cólico del lactante o *L. rhamnosus* GG en la diarrea asociada a los antibióticos.

Ignorar que la eficacia de los probióticos depende de la dosis administrada

Los estudios sobre la dosificación, tanto terapéutica como preventiva, son todavía escasos y, en general, muy variables. Sin embargo, hay estudios que documentan la eficacia de una cepa a una dosificación determinada y, por ello, como hemos comentado previamente, los efectos clínicos también son dosis-dependiente.

Hay que tener en cuenta que hay diferentes factores a tener en cuenta que pueden afectar la dosis final efectiva. Por ejemplo, el empleo concomitante de antibióticos siendo necesario separar la administración de los mismos para no perder eficacia antibiótica; y que no deben emplearse con ingesta de líquidos o alimentos calientes porque puede reducir la viabilidad y así prevenir la inactivación de la cepa.

Considerar que son más seguras las cepas inactivadas que los microorganismos vivos

Los paraprobióticos son células microbianas no viables o extractos de células no fragmentadas con composición química compleja que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para el consumidor. Por ello, constituyen una nueva esperanza para ser utilizados en pacientes vulnerables.

La inactivación de los probióticos se puede conseguir por varios métodos que pueden afectar los componentes estructurales de la célula e influir en su actividad inmunomoduladora.

Los mecanismos de acción son similares a los probióticos vivos, pero con algunas peculiaridades como son la capacidad reducida de adhesión a la mucosa y un menor efecto antiinflamatorio.

La evidencia de los estudios preclínicos y clínicos sugiere que en algunas situaciones dependiendo del mecanismo de acción los efectos probióticos no dependen de la viabilidad celular. Por ello, constituyen una esperanza en determinadas situaciones en pacientes vulnerables para evitar efectos adversos.

Afirmar que son mejores los productos multicepa que los monocepa

Los probióticos se pueden clasificar en función de distintos criterios, siendo uno de ellos la presencia de una sola cepa (probiótico monocepa) o de varias cepas (probiótico multicepa) en un mismo producto.

Algunos estudios han mostrado efectos positivos en la salud cuando se usan probióticos multicepa y esto se relaciona con la actividad sinérgica entre las distintas cepas. Sin embargo, pocos trabajos han valorado si realmente existe esta actividad. En la literatura recogida, no se ha demostrado el efecto beneficioso de varias cepas a la vez, sino que se ha demostrado el efecto beneficioso cepa a cepa. Por ello, no es válida la máxima de "cuanto más mejor". Además, la función va a venir determinada por la diana a la que vaya dirigido ese probiótico.

Como conclusión, una mezcla de cepas no tiene por qué funcionar mejor que una única cepa ya que es probable que la adición de otras cepas que no tengan el efecto deseado puede diluir el efecto de la primera y encarecer el producto innecesariamente. Además, las cepas pueden mostrar actividades antagónicas entre sí como producción de sustancias antimicrobianas, competición por los receptores o incompatibilidad tecnológica.

Creer que son más efectivos los simbióticos que los probióticos

Se denominan simbióticos a la mezcla de uno o más organismos probióticos con uno o varios compuestos prebióticos. Su objetivo es favorecer la actividad de los probióticos y prebióticos que los componen para potenciar sus propiedades saludables, generando un efecto sinérgico entre ellos. Si el carbohidrato prebiótico es utilizado por la cepa probiótica, se promoverá selectivamente su proliferación en el intestino del hospedador. Es interesante señalar que la combinación de probiótico y prebiótico en un mismo producto puede tener un efecto sinérgico y conferir beneficios mayores que los que ejercen cada uno de los componentes del simbiótico por separado.

Sin embargo, un simbiótico no tiene que ser más efectivo que un probiótico ya que la suma de sus componentes no siempre es sinérgica y puede ser antagónica. Por eso hay que concluir que para que exista evidencia científica de que la administración de una cepa (s) probiótica (s) específica (s) un prebiótico (s), de mezclas de ellos (simbiótico) o postbióticos puede ser beneficiosa para la salud o pautarse como tratamiento de una determinada patología, es necesario que cumpla una serie de condiciones clínicas que estén respaldadas por ensayos clínicos en humanos bien diseñados y con suficiente poder estadístico.

Desconocer que los probióticos son seguros en la población pediátrica

El empleo de probióticos en niños se considera seguro, incluso utilizando dosis elevadas. Los efectos adversos más comúnmente descritos son el meteorismo y la flatulencia que, por lo general, son leves y transitorios. Otras complicaciones son mucho más infrecuentes e incluyen el desarrollo de infecciones sistémicas, la transferencia de plásmidos que codifican resistencias a antibióticos, efectos metabólicos indeseables y efectos inmunológicos no beneficiosos en situaciones especiales.

Se deben extremar las precauciones antes de decidir su utilización en situaciones especiales como son prematuros, inmunocomprometidos, cardiópatas, pacientes críticos o pacientes con riesgo de traslocación potencial a trasvés de la mucosa intestinal.

En conclusión, alrededor de los probióticos existen determinados falsos mitos que son importante de conocer antes de su utilización en la práctica clínica. Los efectos clínicos

de los mismo son cepa-dependiente y dosis-dependiente. Además, la utilización de probióticos multicepa no confiere efectos beneficiosos comparados con los monocepa, ya que la función va a venir determinada por la diana a la que vaya dirigido cada cepa de probiótico. Por último, la utilización en pediatría es segura teniendo en cuenta situaciones especiales en las que extremas las precauciones.

Analizar la microbiota intestinal para un uso clínico

Desde hace unos años existen en el mercado numerosos laboratorios bajo epígrafes como "Adquiere tu test de microbioma" o "Análisis de la disbiosis intestinal", y ofertan "Estudios analíticos aplicados a la clínica" para tratar múltiples enfermedades como trastornos del comportamiento, fatiga crónica, cefaleas, insomnio, disfunción inmune, dolor de articulaciones y otros, como si corregir la disbiosis con probióticos curara todos los males.

En la actualidad, no hay datos suficientes sobre los patrones de normalidad de la microbiota para poder dar recomendaciones o tomar decisiones relacionadas con la salud a partir de estos análisis del microbioma. Cuando analizas la microbiota dominante de una persona encuentras entre 200 y 300 especies distintas de bacterias, muchas de ellas propias de ese individuo, no comunes a otros; sin embargo, en la microbiota no dominante, podemos hallar entre 1.000 y 1.200 bacterias distintas, así que el hecho de que te analicen diez, veinte o treinta grupos de bacterias, que es lo que hacen los análisis comerciales existentes, no tiene ninguna utilidad, no permite hacer ningún diagnóstico ni ofrecer consejo médico con garantías. Si aún no conocemos los patrones normales de microbiota, no se puede aconsejar cómo mejorarla.

En resumen, hay que recordar que, de momento, solo deberíamos emplear el estudio de la microbiota intestinal para fines de investigación y no para el uso rutinario en clínica como un instrumento diagnóstico de múltiples enfermedades, y menos con un fin terapéutico para ellas. Insistimos en ello porque son muy numerosas las preguntas que nos hacen a este respecto los profesionales sanitarios en los eventos científicos, y cada vez es más frecuente encontrarnos con pacientes y familiares que acuden a nuestras consultas aportando el análisis de su microbioma (por cierto, nada económico) con toda la buena intención del mundo y que, desgraciadamente, no suele proporcionar ningún beneficio para sus dolencias.

Bibliografía

- Alvarez-Calatayud G, Leis R. Díaz JJ. Modulación de la microbiota intestinal. Uso de probióticos y prebióticos en pediatría. En: SEGHNP, editor. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 5ª ed. Madrid: Ergon; 2021. p. 783-97.
- Álvarez-Calatayud G, Suárez JE, Requena T, Rodríguez JM. Más de 100 cuestiones básicas sobre microbiota, probióticos y prebióticos. Madrid: Ergon; 2020.
- Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. WHO; 2001.
- Guarner F. La última moda inútil en salud: secuenciar la flora intestinal. La Vanguardia, 7 de septiembre de 2018. Disponible en: https://www.lavanguardia.com/vida/salud/20180907/451682454932/analisis-adn-flora-intestinal-dieta.html
- 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. Disponible en: www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html.
- Guarner F, Requena T, Marcos A. Consensus statements from the Workshop "Probiotics and Health: Scientific evidence". Nutr Hosp. 2010; 25: 700-4.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 11(8): 506-14.
- Leis R, Peña L. Empleo de probióticos y prebióticos en el paciente pediátrico. En: Álvarez-Calatayud G, Guarner F, editores. Microbiota, probióticos y prebióticos: Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2022. p. 341-6.
- Pérez Moreno J, Maturana D, Álvarez-Calatayud G, Bodas A. Guías de práctica clínica para el empleo de probióticos y prebióticos. En: Álvarez-Calatayud G, Guarner F, editores. Microbiota, probióticos y prebióticos: Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2022. p. 625-32.
- Rodriguez JM. Probióticos: del laboratorio al consumidor. Nutr Hosp. 2015; 31 S1: s33-47.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021; 18(9): 649-67.
- Suarez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. Nutr Hosp. 2013; 28 S1: s38-41.
- Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020; 17(11): 687-701.
- Tolín M, Butragueño L, Sánchez C, Salcedo X. Seguridad en el empleo de los probióticos. En: Álvarez-Calatayud G, Guarner F, editores. Microbiota, probióticos y prebióticos: Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2022. p. 239-44.
- Valdovinos MA, Guarner F, editores. Microbiota y probióticos en gastroenterología. México: Permanyer; 2019.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Taller ¿Qué sabemos de los probióticos?

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Seguridad en el empleo de probióticos

Eduardo Rodríguez Pascual, Laura de la Sen de la Cruz, Soledad Amorós Villaverde, Iciar Perea Fuentes, Laura Oliva García, Pedro Blanco Olavarri

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

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

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):143-145

Introducción

Existe una amplia evidencia científica sobre los beneficios de diversos probióticos en múltiples enfermedades. Sin embargo, los probióticos no dejan de ser productos farmacéuticos, no estando exentos de potenciales efectos adversos, por lo que familiarizarse con su perfil de seguridad es primordial. Las especies bacterianas más comúnmente utilizadas son de la familia de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, así como hongos tipo *Saccharomyces.*

Los problemas de seguridad más comunes descritos en la literatura son en estos tres géneros, en particular *L. rhamnosus* GG *y S. boulardii*. Estas cepas son las más estudiadas en cuestiones de eficacia, sin embargo, la seguridad y potenciales efectos adversos no son tan conocidas. Los efectos adversos son descritos como objetivos o resultados secundarios en dichos ensayos clínicos, haciendo necesarios estudios que evalúen la seguridad de los probióticos como objetivo primario.

Los efectos secundarios más comúnmente descritos son a nivel digestivo. Los más graves son las infecciones sistémicas, actividades metabólicas nocivas, estimulación inmune en poblaciones susceptibles, síntomas gastrointestinales graves y la transferencia de genes que codifican para resistencia a los antimicrobianos.

¿Cómo está regulada la seguridad en el empleo de probióticos?

Las principales agencias europeas encargadas de la regulación de la seguridad son la EFSA (European Food Safety Authority), para suplementos nutricionales, o la EMA (European Medicines Agency) para medicamentos, siendo necesario cumplir los estándares de seguridad QPS (*Qualified Presumption of Safety* de la EFSA). En EE.UU. dichos productos deben cumplir los estándares GRAS *(Generally Recognized as Safe)* de la FDA. La evaluación de seguridad y calidad se basa en evidencias razonables y es necesaria para productos probióticos con una larga historia utilización como para los de reciente comercialización. La lista QPS se revisa anualmente, lo que permite que se vayan incorporando nuevas especies probióticas.

¿Qué aspectos se deben de contemplar para la evaluación de la seguridad en el uso de probióticos?

Para que, tanto los profesionales de la salud como los consumidores reciban una correcta información del contenido de los preparados probióticos, es necesario superar los controles de calidad precisos para confirmar la presencia de las cepas probióticas reflejadas en el etiquetado y en las concentraciones descritas. Además, los nombres de las cepas deberían estar completos y con una adecuada taxonómía. La evaluación de seguridad de un probiótico debe tener en cuenta también los excipientes empleados en la formulación de los productos finales.

Cuando se prescribe una cepa probiótica concreta hay que tener en cuenta: la forma de administración, el nivel de exposición, el estado de salud del hospedador y las funciones fisiológicas que pueden desempeñar en el mismo.

Los requerimientos de la EMA son mucho más estrictos que la EFSA, debiéndose demostrar no solo con datos de eficacia mediante ensayos clínicos, sino también de seguridad. Esto último se podría conseguir mediante nuevos ensayos clínicos y principalmente mediante programas de vigilancia postcomercialización.

Desde 2002, la OMS (Organización Mundial de la Salud) recomendó la realización de test de resistencia antibiótica, test de producción de toxinas y de actividad metabólica para todos los productos probióticos previos a su comercialización, además de un adecuado programa de vigilancia postcomercialización. De esta manera se pasa a considerar a los probióticos como cualquier medicamento en temas de calidad y seguridad.

En España, la ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica), recomienda un control de calidad de aquellos productos enfocados a poblaciones vulnerables como la infancia.

Existen diversos tipos de ensayos *in vitro, in vivo* y *ex vivo* que pueden emplearse para evaluar la seguridad de los probióticos. Estos estudios son útiles para la selección de cepas más seguras, aunque pueden presentar problemas de validez externa, al no representar de forma exacta las alteraciones fisiopatológicas que podrían producir en el organismo; de ahí que los ensayos clínicos sean los que permiten evaluar la seguridad de un probiótico de forma concluyente.

La evidencia científica basada en ensayos clínicos en ocasiones es limitada, ya que existen pocos ensayos que reporten los efectos adversos de los probióticos, sobre todo en población de riesgo. Se ha reportado incidencia muy baja de efectos adversos en estos ensayos, aunque la mayoría han sido realizados en población general sin patologías complejas.

La mayoría de estos estudios analizaron las especies *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y en menor medida otras como *Saccharomyces boulardi*, *Streptococci*, *Enterococcus*, *Propionibacterium* y *Escherichia coli*.

Seguridad de probióticos en pediatría

Las indicaciones de uso de probióticos más extendidas son: la patología infecciosa, principalmente gastroenteritis viral y prevención de diarrea asociada a antibióticos, mostrando un mayor grado de evidencia. También se están empleando como tratamiento de la diarrea por *C. difficile* y otros tipos de diarrea nosocomial. Su uso también está extendido en patología no infecciosa como los trastornos funcionales del lactante, (cólico de lactante), aunque también en otras como el síndrome de intestino irritable, reflujo y estreñimiento crónico.

En la mayoría de las ocasiones los efectos adversos reportados son escasos o leves, sin implicación patológica, siendo unos fármacos muy seguros en dichas indicaciones.

Efectos adversos graves más frecuentemente relacionados con el uso de probióticos

Los efectos adversos más graves reportados son secundarios al mecanismo de traslocación bacteriana desde el tracto gastrointestinal. Esto puede estar facilitado por alteraciones en la barrera intestinal (enterocolitis, isquemia intestinal, mucositis...), inmunosupresión o inmadurez intestinal.

Infecciones y sepsis

Casos de bacteriemia o sepsis han sido reportados *por L. rhamnosus* GG, debido a su alta capacidad de traslocación. También han sido reportados algunos casos de bacteriemia por otras especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, así fungemia por *Saccharomyces boulardii*, no recomendándose la administración de esta última cepa en infecciones graves por *C. difficile*. En niños, se han reportado casos y un aumento de riesgo de sepsis por cepas de *Lactobacillus* en asociación con prematuridad, síndrome del intestino corto, cirugía reciente, inmunosupresión o parálisis cerebral; aunque se han descrito otros factores de riesgo menores en esta población, como portar algún catéter venoso central, la alteración de la barrera intestinal, administración de probióticos por yeyunostomía, y la administración concomitante de antibióticos de amplio espectro (generación de resistencias).

Se ha reportado algún caso de endocarditis infecciosa por *Lactobacillus* en contexto de cuadros de bacteriemia y sepsis por el mismo, con una mortalidad cercana al 30%. Esto ocurre debido a la capacidad de este género de estimular la agregación plaquetaria y de activar de cascada de coagulación. El riesgo de dicha complicación es mayor en contexto de inmunosupresión, cardiopatía (valvular), cirugía reciente, uso prolongado de antibióticos, infecciones o procedimientos dentales o comorbilidad importante.

Por último, existen casos reportados de abscesos localizados, principalmente hepáticos por *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus rhamnosus*, ambos en pacientes con comorbilidades.

Digestivos

En un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, se demostró una mayor tasa de mortalidad en pacientes adultos con pancreatitis grave que fueron tratados con la preparación probiótica compuesta por *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus salivarius, Lactococcus lactis, Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium lactis*, con un caso de isquemia intestinal en uno de ellos. Como conclusión, se recomendó no administrar probióticos en este grupo de pacientes. Sin embargo, este estudio ha sido seriamente criticado por cuestiones de diseño, selección de los pacientes y variables resultado, por lo que los resultados finales deben tratarse con cautela.

Metabólicos

La composición de la microbiota intestinal puede afectar a la producción de energía a través de distintas vías metabólicas, pudiendo afectar también a la absorción y metabolismo de algunos nutrientes. Algunas cepas probióticas como *L. reuteri* podría aumentar la producción del isómero D del ácido láctico, lo cual se ha considerado como una propiedad para la evaluación de la seguridad. Esto se debe de tener en cuenta en pacientes con motilidad o barrera gastrointestinal alterada, síndrome de intestino corto o cirugía abdominal.

Seguridad en grupos de pacientes específicos

Pacientes inmunodeprimidos

La mayoría de las complicaciones graves reportadas han sido objetivadas en este grupo de pacientes (oncohematológicos, inmunodeficiencias primarias, ingresados en UCI,…).

El balance entre beneficios y potenciales riesgos asociados debe ser evaluado de forma detallada en este tipo de pacientes. Existe consenso sobre el uso restringido de probióticos en pacientes inmunocomprometidos e inmunodeprimidos, debido al riesgo aumentado de infecciones oportunistas.

Niños menores de 2 años

Varios estudios han demostrado la baja prevalencia de complicaciones graves con el uso rutinario de probióticos en lactantes, con evidencia científica probada en el tratamiento de cólico de lactante, gastroenteritis aguda y prevención de diarrea asociada a antibióticos.

Neonatos pretérmino

Los neonatos, especialmente aquellos prematuros se caracterizan por inmadurez inmunológica e intestinal con respecto al paciente pediátrico. Sin embargo, existen estudios donde se avala la seguridad de su uso, apareciendo efectos adversos graves con muy poca frecuencia. De hecho, el uso de determinadas cepas podría ser beneficioso para la prevención y tratamiento de la enterocolitis necrotizante y de sepsis tardía neonatal.

Embarazo

Diversos estudios que incluyen el uso de distintos probióticos como *L. rhamnosus* GG y *B. lactis* no han demostrado complicaciones asociadas con su administración, por lo que a día de hoy pueden ser utilizados de forma segura durante el embarazo, aunque debido a los escasos estudios disponibles en esta población es recomendable una evaluación previa a su uso.

Conclusiones

1. Los distintos ensayos clínicos y estudios postcomercialización hacen posible que se pueda catalogar a los probióticos como fármacos generalmente seguros, con una incidencia de efectos adversos baja.
2. Los efectos adversos graves son infrecuentes y ocurren en pacientes vulnerables con patología compleja de base (inmunodeficientes, críticos e intervenidos quirúrgicamente)
3. El correcto etiquetado de los productos probióticos forma parte de su control de seguridad.
4. Las principales agencias europeas encargadas de la regulación de la seguridad son la EFSA (European Food Safety Authority) o la EMA (European Medicines Agency) en Europa, y la FDA en EE.UU.

Bibliografía

- Álvarez Calatayud G, Guarner Aguilar F. Microbiota, probióticos, prebióticos: Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2022.
- Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in Pediatrics. A review and practical guide. Nutrients. 2021; 13(7): 2176. doi: 10.3390/nu13072176.
- Baucells B, Mercadal Hally M, Álvarez Sánchez M, Figueras Aloy J. Asociaciones de probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante y la reducción de la sepsis tardía y la mortalidad neonatal en recién nacidos pretérmino de menos de 1.500 g: una revisión sistemática. An Pediatr (Barc). 2016; 85(5): 247-55. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.07.038.
- Zozaya C, Avila-Alvarez C, Somoza Argibay I, García-Muñoz Rodrigo F. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 32 semanas al nacimiento en España. An Pediatr (Barc). 2020; 93(3): 161-9. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.12.023.
- Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Çokuğraş FC, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. Acta Paediatr. 2018; 107(6): 927-37. doi: 10.1111/apa.14270.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Patología de la mujer. SEMiPyP-AEEM

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Probióticos vaginales

Fernando Losa Domínguez

Ginecólogo. Clínica Sagrada Familia. Barcelona.

Correspondencia: losa.fernando@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):146-149

Las infecciones del tracto urogenital femenino constituyen uno de los motivos de consulta más frecuente en la práctica clínica ginecológica. Causadas por múltiples factores: bacterias, hongos, virus, medicamentos, cambios hormonales, falta de higiene o uso de sustancias irritantes. Siendo una patología que afecta de manera diversa al bienestar de las mujeres, sobre todo cuando son persistentes, o si hay particulares factores de riesgo que condicionan las frecuentes recidivas en algunos casos. Siendo la recurrencia de episodios, donde muchas terapias empleadas habitualmente son ineficaces. Los nuevos conceptos del ecosistema vaginal, o de microbiota y su restablecimiento a la normalidad y los tratamientos de restablecimiento del ecosistema vaginal con probióticos y prebióticos están muy bien aceptados en las preferencias de muchas mujeres.

La salud vaginal se puede definir como el estado de la vagina que mantiene las condiciones fisiológicas adecuadas a la evolución de la edad de la mujer, que no produce sintomatología local, y permite una vida sexual satisfactoria .

La vagina constituye un ecosistema complejo y dinámico en equilibrio gracias a los mecanismos de defensa naturales de la mujer y a la microbiota natural de la vagina que en muchas ocasiones se ve comprometido y sufre cambios en la estructura y composición, influenciada por factores como la edad, ciclo menstrual (menstruación), embarazo, lactancia materna, métodos de control de natalidad, práctica sexual y hábitos de higiene íntima.

El uso de probióticos formados por una o más cepas concretas de lactobacilos y sus nuevas formas galénicas, están demostrando su eficacia en diversas patologías que alteran el equilibrio dinámico vaginal, siendo capaces de desarrollar diversas acciones reguladoras de la respuesta inmunitaria a nivel local, desintegrar las interacciones de los pilli bacterianos con las glicoproteínas de la membrana celular y liberar sustancias bactericidas como peróxido de hidrógeno, ácido láctico o péptidos antibacterianos como las bacteriocinas, siendo la restitución fisiológica de la microbiota vaginal, la que proporcionará el mantenimiento de una buena salud vaginal.

Cuando se produce la disbiosis de la microbiota vaginal eubiótica, dominada por lactobacilos, se provocan la aparición de problemas genitourinarios. Entre las causas que provocan la disbiosis se encuentran las fisiológica, patológicas y derivadas del estilo de vida (Fig. 1) y sus consecuencias (Fig. 2).

Las mujeres con (VB) tienen mayor riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual, VIH y de progresión del VPH hacia SIL-H, y la presencia de ácido láctico se asocia a la etnia y la severidad de la neoplasia cervical, asociada con un pH elevado, donde la presencia de lactobacilos con producción mayor de ácido láctico y disminución del pH hace que no se produzca la infección viral y progresión a malignidad, así como evitar la colonización vaginal de *Escherichia coli*, la causa más frecuente de ITUs .

Se han descrito cinco microbiomas básicos denominados Estados Tipo de la Comunidad (CST). Cuatro se describen de acuerdo con las dominancia de la especie de *Lactobacillus* (un 73% de mujeres sanas en edad fértil): *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, y *L. jensenii* correspondientes a CST I, II, III, y V otras comunidades caracterizas por la diversidad microbiana (27%) grupo IV, con dos subgrupos IV-A o IV-B con contenído escaso de lactobacilos y la presencia de varias bacterias anaerobias conocidas para producir ácido láctico, estando muy vinculados con la salud vaginal.

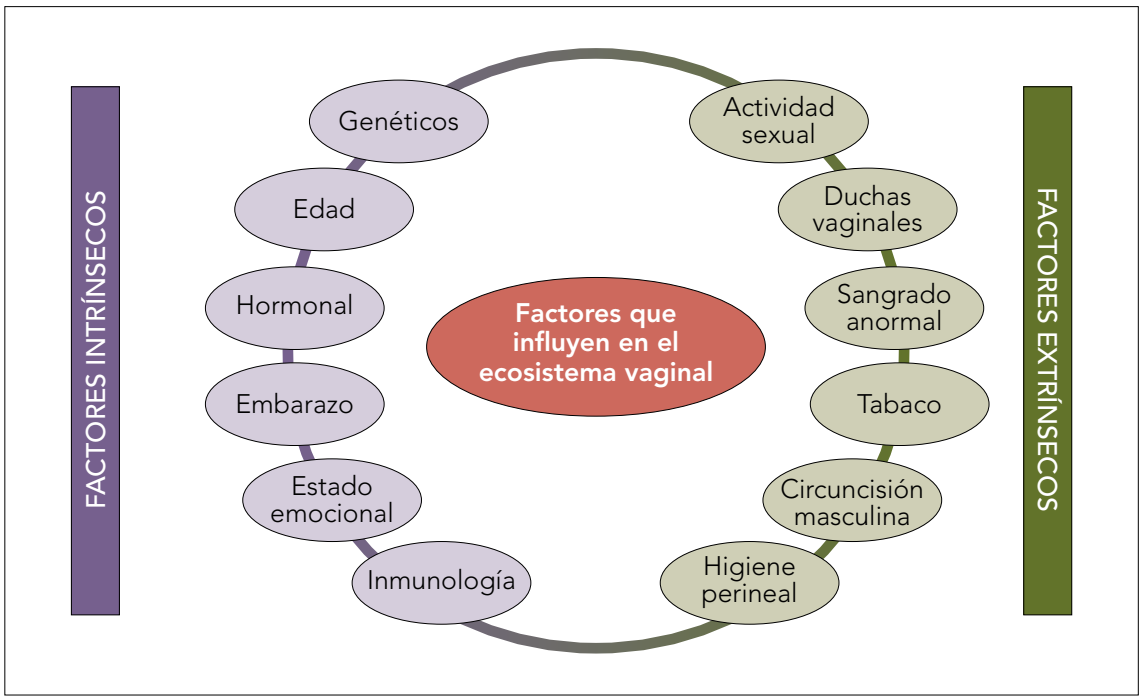


Figura 1. Factores que influyen en el ecosistema vaginal.

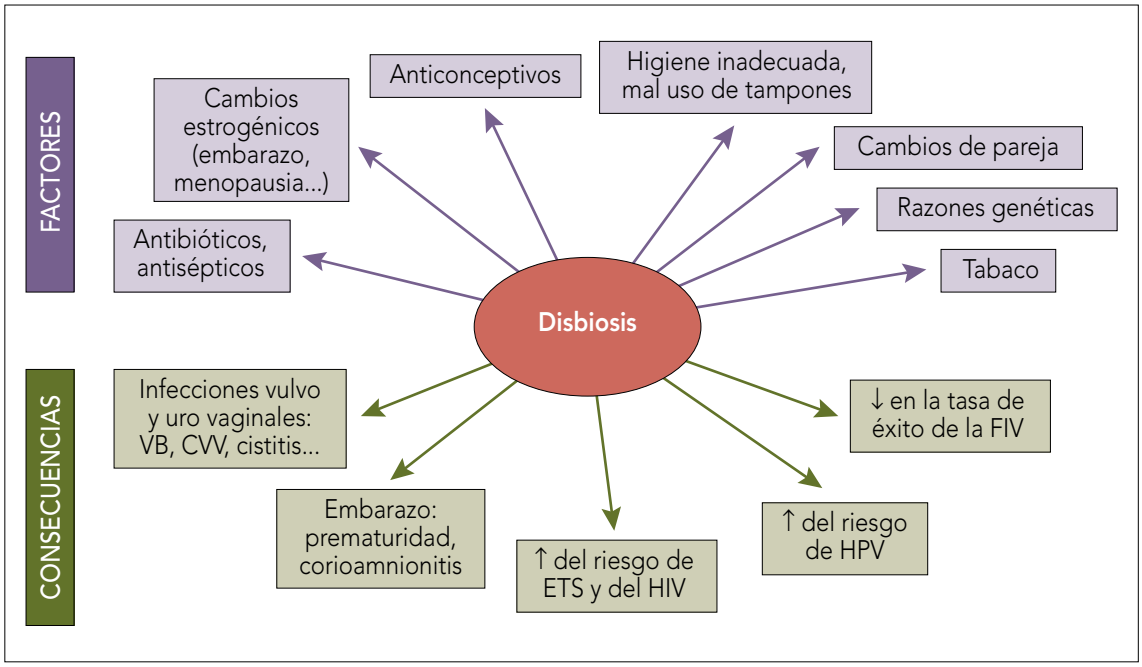


Figura 2. Factores y consecuencias de la disbiosis.

La microbiota vaginal es más estable y menos diversa cuando los niveles de estrógeno son más altos, debido a que éstos provocan el aumento de las secreciones vaginales, inducen el engrosamiento del epitelio y provocan la secreción de glucógeno, creando un entorno que estimula la proliferación de los lactobacilos. la composición de la microbiota vaginal diferente entre mujeres de diferentes grupos étnicos, con una mayor prevalencia de predominio no-lactobacilar o diversa, en mujeres afroamericanas e hispanas, las cuales presentan una mayor tasa de vaginosis bacteriana asintomática .

Los probióticos "microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador". En el contexto de la infección ginecológica, los probióticos han demostrado ser una herramienta útil para prevenir y tratar diversas afecciones, como la vaginosis bacteriana, la candidiasis vaginal y la vaginitis

atrófica. No deben sustituir a los tratamientos de eficacia contrastada, pero sí pueden complementarlos y, probablemente, reducir la recidiva. Las vaginitis y vaginosis, sobre todo si se cronifican o cursan con brotes repetidos, con alteración del patrón de la microbiota denominada "disbiosis", pueden tener un papel preventivo, coadyuvante o en algunos casos como tratamiento inicial y único.

Hay que tener en cuenta que un probiótico (cepa específica) debe haber demostrado su eficacia mediante estudios frente a esa patología y no siendo extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie. Hay muchos estudios sobre el uso de probióticos tanto en el tratamiento como en la prevención de recurrencias de vaginosis y candidiasis, apareciendo una gran heterogenicidad debida a que no siempre es la misma cepa, la cantidad de UFC (unidades formadoras de colonias), el número de días de tratamiento, ciclos de tratamiento y la vía de administración.

Se intenta que los microorganismos incluidos en los preparados formen parte de la microbiota autóctona de dicha cavidad. En la vagina, la presencia mayoritaria es de lactobacilos, por la que las preparaciones probióticas contienen dichas bacterias, cepas de *Lactobacillus crispatus*, *gasseri*, *rhamnosus*, *salivarius* y algunos en asociaciones. Siendo su objetivo principal la acidificación vaginal, pH que se encuentra frecuentemente elevado en muchos cuadros infecciosos.

La vaginosis bacteriana es una situación vaginal frecuente que se caracteriza por un desequilibrio en la microbiota vaginal, con una disminución de los lactobacilos y un aumento de bacterias anaerobias, produciendo un aumento del flujo vaginal, en muchas ocasiones aumento de olor (provocado por la producción de las bacterias anaerobias de aminas biogénicas, como la trimetilamina, que tienen un olor desagradable similar al del pescado) y otros compuestos volátiles que pueden contribuir al mal olor vaginal. Los probióticos que contienen lactobacilos, como *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* y *Lactobacillus gasseri*, han demostrado ser efectivos para prevenir y tratar la vaginosis bacteriana tanto administrados por vía oral o vaginal, y se ha demostrado que son seguros y bien tolerados.

La candidiasis vaginal es otra infección vaginal común que se produce cuando hay un crecimiento excesivo de hongos del género *Candida* en la vagina. Los probióticos que contienen lactobacilos también han demostrado ser efectivos para prevenir y tratar la candidiasis vaginal, al producir ácido láctico, ayudan a mantener un pH vaginal ácido y a prevenir el crecimiento de hongos, Además, de producir sustancias antimicrobianas como peróxido de hidrogeno y bacteriocinasque pueden inhibir el crecimiento de *Candida*.

La vaginitis atrófica es una afección que se produce cuando hay una disminución de los niveles de estrógeno en el cuerpo, lo que puede provocar sequedad vaginal, picazón y dolor durante las relaciones sexuales. Los probióticos que contienen lactobacilos también pueden ser útiles para tratar la vaginitis atrófica. Los lactobacilos producen ácido láctico, lo que ayuda a mantener un pH vaginal ácido y a prevenir la colonización de patógenos. Además, los lactobacilos pueden producir sustancias que ayudan a mantener la integridad del epitelio vaginal y a prevenir la inflamación.

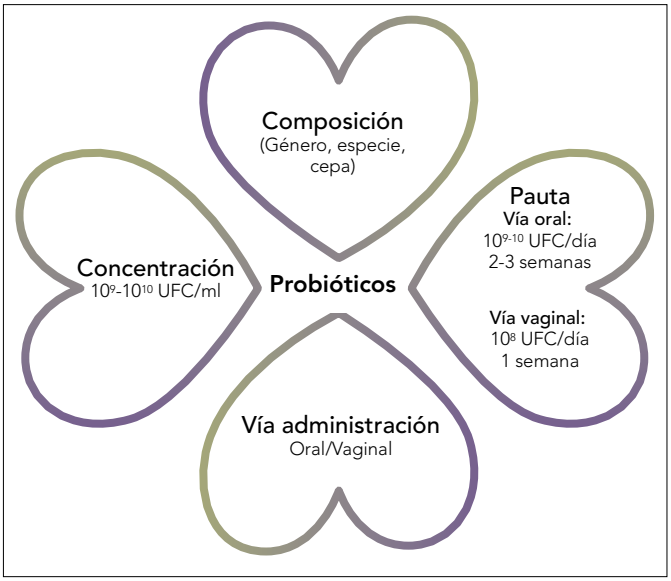


Figura 3.

Las vías de administración son la oral y vaginal (Fig. 3); la primera es de administración cómoda, pero el aparato digestivo presenta múltiples barreras al paso de los microorganismos alcanzado una baja colonización de la región perineal, pero al pasar por el intestino delgado, estimulan la respuesta inmunitaria, mejorando la defensa frente a las infecciones vaginales, además del sistema de comunicación que existe entre los distintos compartimentos del tejido linfoide asociado a mucosas los transportaría, por vía hemática, desde el intestino a la superficie vaginal.

En la administración vaginal, el total de la dosis administrada alcanza la vagina y la hace más efectiva. Siendo la posología oral de 10^{9} UFC o superior durante dos a tres semanas, mientras que la vía vaginal suele ser de 10^{8} UFC de lactobacilos/día durante una semana. En cuanto a la via vaginal se ha establecido una consideración por las agencias regulatorias (FDA y EMA), estableciéndose como productos sanitarios de Clase IIa según la Directiva 93/42/CEE.

Se prevé que el futuro inmediato esté en la vía oral, siendo la eliminación de patógenos por el efecto indirecto de su actividad acidificante, y sobre todo el efecto de repoblación de la microbiota en los casos de recidiva de las infecciones vaginales.

En cuanto a las contraindicaciones del uso de probióticos en ginecología, son inocuos y seguros,reconocidos por las agencias regulatorias como la FDA, que los considera organismos GRAS (*Generally recognized as safe*) y la Autoridad

Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA); en el caso de producirse una bacteriemia, son eliminados fácilmente por el sistema inmune. No se limita su uso en función de la edad o el estado fisiológico, incluyendo el embarazo o la posmenopausia. Desaconsejándose en personas inmunodeprimidas o con enfermedades de base graves que comprometen la defensa orgánica; en estos casos se podría usar microorganismos muertos o de sus extractos, en conjunto llamados posbióticos.

En conclusión, los probióticos son una herramienta útil para prevenir y tratar diversas afecciones ginecológicas, como la vaginosis bacteriana, la candidiasis vaginal y la vaginitis atrófica. Los probióticos que contienen lactobacilos son especialmente efectivos, ya que producen ácido láctico y otras sustancias que ayudan a mantener un pH vaginal ácido y a prevenir la colonización de patógenos. Es importante destacar que la efectividad de un probiótico depende de la cepa y la dosis utilizada.

Van a restablecer el equilibrio de la microbiota vaginal al promover la colonización de lactobacilos beneficiosos, lo que puede ayudar a prevenir la colonización por bacterias patógenas.

Son efectivos como tratamiento complementario en casos de vaginosis bacteriana.

Reducen la sintomatología y facilitan la recuperación y repoblación lactobacilar.

En la menopausia ayudan a preservar el ecosistema vaginal y vesicouretral.

Bibliografía

- AEPCC-Guías: Infecciones del tracto genital inferior. Fusté P, coordinador. Torné A, del Pino M, revisores-editores. Publicaciones AEPCC; 2016.
- Amabebe E, Anumba DOC. Female gut and genital tract microbiota-induced crosstalk and differential effects of short-chain fatty acids on immune sequelae. Nature. 2012; 489: 231-41.
- Brusselaers N, Shrestha S, Van De Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis, and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2019; 221(1): 9-18.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011.
- Jurado López AR, Suárez Fernández JE, Cancelo Hidalgo MJ, Centeno Mediavilla C, Losa Domínguez F. Vaginosis bacteriana: actualización y evidencia científica. Editorial Profármaco; 2019.
- Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for treatment of women with bacterial vaginosis. Clin Microbiol Infect. 2007; 13: 657-64. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01688.x.
- Farage M, Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina. Arch Gynecol Obstet. 2006; 273(4): 195-202. doi: 10.1007/s00404-005-0079-x.
- Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ, et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. Microbiology (Reading). 2014; 160(Pt 10): 2272-82. doi: 10.1099/mic.0.081034-0.
- Graham DB, Xavier RJ. Conditioning of the immune system by the microbiome. Trends Immunol. 2023; 44: 499-511. doi: 10.1016/j.it.2023.05.002.
- Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. Transl Res. 2012; 160(4): 267-82. doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.008.
- Losa F, Palacios S. Posicionamiento GINEP sobre Prevención y Tratamiento con Probióticos en Ginecología y Obstetricia 2017.
- Martín R, Soberón N, Vaneechoutte M, Flórez AB, Vázquez F, Suárez JE. Characterization of indigenous vaginal lactobacilli from healthy women as probiotic candidates. Int Microbiol. 2008; 11(4): 261-6. doi: 10.2436/20.1501.01.70.
- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature. 2012; 489(7415): 231-41. doi: 10.1038/nature11551.
- Menoguia AEEM, Salud vaginal 2014
- Navarro Moll MC, Losa Domínguez F, Gálvez Peralta JJ, Rodríguez Nogales A, Suárez Fernández E, Guarner Aguilar F, et al. El uso de probióticos durante la peri y la postmenopausia. MenoGuía AEM. Primera edición. Editorial Universidad de Granada; 2020.
- Nunn KL, Forney LJ. Unraveling the dynamics of the human vaginalmicrobiome. Yale J Biol Med. 2016; 89(3): 331-7.
- Osset J, Bartolome RM, Garcia E, Andreu A. 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. doi: 10.1086/318070
- 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. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
- Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. Nat Rev Cancer. 2013; 13(11): 800-812. doi: 10.1038/nrc3610.
- Suárez E, Duarte R, González SP, Rodríguez JM, Cancelo MJ, Losa F. Los probióticos y la infección ginecológica. Documento de consenso SEGO 2024.
- Suárez, Beltrán DA, Daza M, González SP, Guerra JA, Jurado AR, et al. La microbiota vaginal: composición y efectos beneficiosos. Consenso sobre usos de los probióticos en Ginecología. Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos; 2015. Disponible en: http://www.sepyp.es/probiot_vaginales.pdf
- Toscano M, De Grandi R, Pastorelli L, Vecchi M, Drago L. A consumer's guide for probiotics: 10 golden rules for a correct use. Dig Liver Dis. 2017; 49(11): 1177-84. doi: doi: 10.1016/j.dld.2017.07.011.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Microbiota y estilo de vida

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Microbiota y síndrome metabólico

Francisco J.Tinahones Madueño

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. Catedrático de Medicina. Universidad de Málaga. Director Científico del IBIMA.

Correspondencia: fjtinahones@hotmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):150

Resumen

El inicio del siglo XX ha destapado la microbiota como un tópico al que se están dedicando muchos esfuerzos para dilucidar si las nuevas enfermedades contemporáneas pueden tener relación con los cambios que se han producido en la microbiota en las últimas décadas. Son muy numerosos los trabajos que han relacionado la microbiota intestinal con el desarrollo de enfermedades de alta prevalencia como son la diabetes tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico. La resistencia a la insulina es el factor determinante para que aparezca síndrome metabólico. Son varios los mecanismos que relacionan la microbiota con la aparición de insulinoresistencia y DM, entre ellos destacan los cambios en la permeabilidad intestinal, endotoxemia, interrelación con ácidos biliares, cambios en la proporción de tejido adiposo marrón y efectos asociados al uso de fármacos como la metformina. En este momento poseemos bastantes evidencias para relacionar los cambios en la microbiota con un aumento del estado inflamatorio y un posterior desarrollo de resistencia a la insulina para acabar con la aparición del cortejo clínico que define el síndrome metabólico.

Actualmente a través de la dieta, el uso de pro y prebióticos y otras nuevas técnicas como el trasplante de microbiota intestinal, o incluso la terapia con antibióticos se postulan como herramientas útiles para modular la aparición de insulinoresistencia. A pesar de la una enorme investigación en este campo hoy en día no disponemos de ninguna herramienta terapéutica con una eficacia significativa en el tratamiento del síndrome metabólico utilizando dichas herramientas.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Microbiota y estilo de vida

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Microbiota y obesidad

Yolanda Sanz

Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Valencia.

Correspondencia: yolsanz@iata.csic.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):151-152

Resumen

La obesidad representa uno de los principales desafíos de salud a nivel mundial, debido a su creciente prevalencia y a las comorbilidades asociadas, incluyendo la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. Estos trastornos reducen sustancialmente la calidad de vida y contribuyen en gran medida a la morbilidad y mortalidad general, lo que representa una importante carga socioeconómica (http://www.who.int).

La obesidad se produce como consecuencia de un desequilibrio prolongado entre la ingesta y el gasto energético, que conduce al aumento del peso corporal y la adiposidad. La ingesta excesiva de alimentos (hiperfagia), causada por alteraciones en la funcionalidad del circuito intestino-cerebro que controla el apetito, es inducida por dietas poco saludables (como las dietas occidentales) y es, en gran parte, responsable de la obesidad. Las dietas occidentales aumentan la adiposidad y ésta, a su vez, induce resistencia hipotalámica a la leptina que está implicada en el control de la ingesta a largo plazo y en el circuito intestinal implicado en el control a corto plazo (de Lartigue, 2016), lo que conduce a la hiperfagia. El control de la ingesta y el apetito, a corto plazo, depende de las hormonas intestinales (CCK, GLP-1, PYY, grelina) y de los componentes neurales (inervaciones aferentes intestinales del sistema nervioso autónomo, es decir, aferencias vagales) del eje intestino-cerebro, y muestra oscilaciones diurnas según los patrones de alimentación (Challet, 2019). La alteración de la secreción de hormonas intestinales (secretadas por las células enteroendocrinas) después de la ingesta de alimentos y/o la alteración de la sensibilidad de las aferencias vagales a estas hormonas y/o a las relacionadas con los nutrientes pueden causar hiperfagia (de Lartigue, 2016), ya que estas moléculas y rutas de señalización modulan en última instancia las estructuras cerebrales que controlan el apetito (es decir, el núcleo del tracto solitario y el hipotálamo).

La microbiota intestinal, a través de su interacción con la dieta, puede determinar la disponibilidad intraluminal de moléculas capaces de modular la señalización endocrina y neural intestinal implicada en la homeostasis energética del hospedador. Por ejemplo, la secreción inducida por nutrientes de hormonas intestinales anorexigénicas, como el péptido tirosina-trirosina (PYY) secretada por las células L, puede depender de la dinámica bacteriana relacionada con la ingesta de los alimentos y sus productos metabólicos (Breton *et al.*, 2016). Además, los ácidos grasos de cadena corta producidos a partir del metabolismo de carbohidratos complejos por bacterias intestinales están involucrados en la producción de hormonas enteroendocrinas, que regulan el apetito, como el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) (Delzenne *et al.*, 2020).

La obesidad también está frecuentemente asociada a un estado de inflamación crónica de bajo grado que se considera un factor precipitante de complicaciones metabólicas, como la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares (Winer *et al.*, 2016). El tejido adiposo se ha considerado el principal contribuyente a la inflamación y disfunción metabólica en la obesidad, pero ahora se sabe que este fenómeno afecta a múltiples órganos, incluyendo el cerebro, el hígado y el intestino (Winer *et al.*, 2016). La evidencia más reciente indica que el sistema inmune intestinal y la microbiota asociada a las dietas occidentales contribuyen también a la inflamación ("metainflamación") en la obesidad (Liébana-García *et al.*, 2021). La microbiota intestinal influye tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, y tanto a nivel local como sistémico, permitiendo la inducción de

vías inmunitarias proinflamatorias o reguladoras que marcan el tono inflamatorio de los diferentes tejidos (Liébana-García *et al.*, 2021). Los mecanismos específicos por los que las interacciones entre las dietas poco saludables y la microbiota intestinal contribuyen a la inflamación metabólica incluyen la reducción de la producción de péptidos antimicrobianos intestinales del hospedador, la activación sostenida de la inmunidad innata que conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias y la alteración de la barrera intestinal que facilita la translocación de productos microbianos pro-inflamatorios (por ejemplo, LPS) (Caesar *et al.*, 2015; Cani y Everard, 2016; Liébana-García *et al.*, 2021).

A la luz de estos hallazgos, se están investigando estrategias para restaurar el papel regulador de la microbiota intestinal en la inflamación asociada a la obesidad (Cani y Everard, 2016; Romani-Pérez *et al.*, 2017), así como las disfunciones del sistema neuroendocrino. Sin embargo, aún quedan retos importantes por resolver, como identificar las especies bacterianas intestinales clave y las moléculas bioactivas derivadas y sus interacciones, para poder aplicar este conocimiento en la nutrición y en la práctica clínica.

En nuestro grupo de investigación estamos trabajando en la identificación de bacterias intestinales que puedan contribuir a prevenir o mitigar el impacto de la obesidad y en la caracterización de sus mecanismos de acción. En este contexto hemos identificado bacterias que ejercen una función sobre el sistema neuroendocrino y otras sobre el sistema inmune y la inflamación, cubriendo distintas facetas de la patofisiología de la obesidad.

Una cepa de la espacie de *Holdemanalla biformis* ha demostrado capacidad para mejorar la tolerancia a la glucosa y reducir la hiperglicemia asociada a la obesidad y reducir la resistencia insulínica en el hígado, a través de mecanismos neuroendocrinos en modelos murinos de obesidad inducida por la dieta (Romaní-Pérez e*t al.*, 2021). Estos efectos se relacionaron con la capacidad de la bacteria de inducir la secreción de dos hormonas PYY y GLP-1, que regulan la homeostasis de glucosa. El aumento de la producción de estas hormonas se asoció con la capacidad de la bacteria para aumentar la producción de ácidos grasos de cadena larga (MUFAS y PUFAS), que pueden actuar como secretagogos de GLP-1, y con cambios en la abundancia de otras bacterias relacionadas con un fenotipo metabólico sano en humanos (Romaní-Pérez *et al.*, 2021). Además, *H. biformis* indujo la expresión de los receptores de la hormona GLP-1 en el intestino delgado y, posiblemente, el mecanismo de señalización de esta hormona a través de los aferentes vagales al cerebro y, posteriormente, al hígado, de acuerdo con estudios *in vivo* e *in vitro*.

Otras de las cepas evaluadas, como una cepa de la especie *Bacteroides uniformis*, ha demostrado capacidad para reducir el aumento de peso y grasa corporal inducidas por una dieta hipercalórica en ratones, así como para normalizar la secreción de insulina y mejorar la tolerancia a la glucosa. En este caso, el mecanismo por el que actúa esta bacteria en la obesidad es fundamentalmente inmunológico. *B. unformis* reduce la proporción de macrófagos pro-inflamatorios en el intestino y tejido adiposo, mediante la inducción de la producción de células T reguladoras en el intestino (Fabersani *et al.*, 2021). También observamos que la administración conjunta de esta cepa con una fuente de fibra que favorecía su crecimiento *in vitro*, al modelo murino de obesidad amplificaba su efecto sobre el peso y la adiposidad y la función barrera intestinal (López-Almela *et al.*, 2021).

Estos resultados indican que podríamos aprovechar la biodiversidad y diferente funcionalidad de las bacterias del ecosistema intestinal y la optimización de sus funciones a través de la dieta para prevenir y mitigar las consecuencias adversas de la obesidad en la salud de la población.

Bibliografía

- Breton J, Tennoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J, et al. Gut commensal E. coli proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth. Cell Metab. 2016; 23(2): 324-34. doi: 10.1016/j.cmet.2015.10.017.
- Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. Cell Metab. 2015; 22(4): 658-68. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.026
- Cani PD, Everard A. Talking microbes: When gut bacteria interact with diet and host organs. Mol Nutr Food Res. 2016; 60(1): 58-66. doi: 10.1002/mnfr.201500406.
- Challet E. The circadian regulation of food intake. Nat Rev Endocrinol. 2019; 15(7): 393-405. doi: 10.1038/s41574-019-0210-x.
- de Lartigue G. Role of the vagus nerve in the development and treatment of diet-induced obesity. J Physiol. 2016; 594(20): 5791-815. doi: 10.1113/JP271538.
- Delzenne NM, Olivares M, Neyrinck AM, Beaumont M, Kjølbæk L, Larsen TM, et al. Nutritional interest of dietary fiber and prebiotics in obesity: Lessons from the MyNewGut consortium. Clin Nutr. 2020; 39(2): 414-24. doi: 10.1016/j.clnu.2019.03.002.
- Fabersani E, Portune K, Campillo I, López-Almela I, la Paz SM, Romaní-Pérez M, et al. Bacteroides uniformis CECT 7771 alleviates inflammation within the gut-adipose tissue axis involving TLR5 signaling in obese mice. Sci Rep. 2021; 11(1): 11788. doi: 10.1038/s41598-021-90888-y.
- Liébana-García R, Olivares M, Bullich-Vilarrubias C, López-Almela I, Romaní-Pérez M, Sanz Y. The gut microbiota as a versatile immunomodulator in obesity and associated metabolic disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021; 35(3): 101542. doi: 10.1016/j.beem.2021.101542.
- López-Almela I, Romaní-Pérez M, Bullich-Vilarrubias C, Benítez-Páez A, Gómez Del Pulgar EM, Francés R, et al. Bacteroides uniformis combined with fiber amplifies metabolic and immune benefits in obese mice. Gut Microbes. 2021; 13(1): 1-20. doi: 10.1080/19490976.2020.1865706.
- Romaní-Pérez M, Agusti A, Sanz Y. Innovation in microbiome-based strategies for promoting metabolic health. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2017; 20(6): 484-491. doi: 10.1097/MCO.0000000000000419.
- Romaní-Pérez M, López-Almela I, Bullich-Vilarrubias C, Rueda-Ruzafa L, Gómez Del Pulgar EM, Benítez-Páez A, et al. Holdemanella biformis improves glucose tolerance and regulates GLP-1 signaling in obese mice. FASEB J. 2021; 35(7): e21734. doi: 10.1096/fj.202100126R.
- Winer DA, Luck H, Tsai S, Winer S. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance. Cell Metab. 2016; 23(3): 413-26. doi: 10.1016/j.cmet.2016.01.003.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Empleo de probióticos en la población infantil. SIAMPyP

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Probióticos y prebióticos en el periodo perinatal. Evidencia científica

Javier Díez-Delgado

Responsable Clínico de la Unidad Neonatal. Hospital Materno Infantil Princesa Leonor. Almería.

Correspondencia: diezdelgado.javier@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):153-157

Introducción

El período perinatal, clásicamente, se define como aquel que va desde los 154 días de gestación (o 22 semanas) hasta los primeros 7 días postparto. Esta etapa se caracteriza por ser un momento de extraordinaria fragilidad y susceptibilidad frente a factores exógenos. Sin embargo, es también una ventana de oportunidad para actuar y proteger al feto eliminando o modulando aquellos determinantes negativos para su desarrollo.

El microbioma neonatal es muy dinámico, evoluciona en el útero y continúa desarrollándose después del nacimiento. Durante un parto vaginal, el recién nacido se coloniza por organismos de la microbiota vaginal, fecal y cutánea de su madre. Esta exposición siembra el microbioma infantil con especies de *Escherichia coli*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, así como bacterias anaeróbicas como *Bacteroides* y *Bifidobacterium* spp. Estas bacterias son fundamentales para la salud infantil y desempeñan numerosas funciones, como prevenir el crecimiento de organismos patógenos, facilitar el reconocimiento inmunológico y las respuestas inflamatorias adecuadas y reforzar la barrera mucosa como primera línea de defensa. La transferencia de bacterias de la madre al neonato continúa después del nacimiento a través de la lactancia materna y el contacto piel con piel, exponiendo a los bebés a una amplia diversidad de especies como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Ralstonia* y *Propionibacterium*. La leche materna también contiene oligosacáridos prebióticos de la leche humana que promueven el crecimiento de *Bifidobacterium* en el intestino del bebé. En el primer mes de vida, hasta el 40% de las bacterias intestinales de un recién nacido provienen de la leche materna y la piel. Aunque el microbioma intestinal permanece dinámico hasta los 3 años de edad, el parto vaginal y la lactancia materna contribuyen e influyen en gran medida en el establecimiento de una comunidad diversa y saludable.

Un microbioma sano puede ayudar a prevenir infecciones neonatales. La diversidad y abundancia de la microbiota promueve la resistencia a la colonización, un mecanismo a través del cual los microbios comensales pueden prevenir la colonización y el crecimiento excesivo de patógenos y patobiontes. Por ejemplo, en el microbioma de la piel, especies bacterianas como *Propionibacterium acnes* y *Propionibacterium granulosum* pueden convertir los lípidos del sebo en ácidos grasos tóxicos y limitar el crecimiento de patógenos. De manera similar, en el microbioma intestinal, ciertas bacterias como *Bifidobacterium infantis* protegen contra las bacterias que erosionan el moco y la inflamación entérica crónica.

Durante y después del nacimiento, las exposiciones externas (p. ej., antibióticos) y la falta de exposición (p. ej., parto por cesárea) pueden alterar el desarrollo normal del microbioma.

- Los bebés con parto por cesárea tienen una microbiota similar a la piel de su madre y está enriquecida con microbios ambientales, lo que lleva a un retraso en la colonización intestinal con microbios beneficiosos como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides*.
- Los bebés alimentados con fórmula tienen más probabilidades de tener una menor presencia de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* spp., y una mayor abundancia de enterobacterias y genes de resistencia a antibióticos clínicamente relevantes en su microbioma intestinal en comparación con los bebés que reciben lactancia materna.

- Los antibióticos alteran la microbiota intestinal y pueden tener efectos duraderos en el microbioma. Un estudio reciente encontró que los recién nacidos que recibieron antibióticos para la sepsis neonatal empírica durante solo 48 h tuvieron efectos duraderos en el microbioma, especialmente en *Bifidobacterium* spp., a los 12 meses de vida.

Estos tres factores suelen estar presentes en los recién nacidos pretérmino. La prematuridad y la exposición frecuente a antibióticos pueden disminuir la diversidad de la microbiota intestinal, lo que aumenta el riesgo de infecciones invasivas. Los bebés prematuros que desarrollaron infecciones invasivas tienen una diversidad intestinal significativamente menor.

Además, se sabe que un microbioma intestinal sano desempeña un papel importante en el desarrollo del cerebro y en un eje cerebro-intestino sano.

Estos resultados respaldan la importancia de cuidar el delicado microbioma fetal y neonatal para proteger a los bebés de enfermedades durante el período perinatal. Además, la disbiosis durante el período perinatal puede conducir a manifestaciones clínicas a más largo plazo, como el desarrollo de diabetes tipo 1 y autoinmunidad, así como una mayor susceptibilidad al asma alérgica infantil y atopia.

Estrategias terapéuticas sobre el microbioma en el período perinatal

1. Intervenciones prenatales

Hasta hace relativamente poco, se mantenia la idea de que los fetos estaban totalmente libres de gérmenes, sin embargo, se ha detectado ADN de diferentes especies bacterianas en líquido amniótico, placenta, sangre de cordón umbilical y meconio. Esto sugiere que el establecimiento de la microbiota podría iniciarse ya durante la gestación.

La disbiosis en la microbiota fetal genera una alteración de la maduración del sistema inmune, que puede predisponer a enfermedades autoinmunes y atópicas posteriormente.

En este contexto, la administración de probióticos podría constituir una estrategia útil para proteger la salud del individuo.

Probióticos, colonización intestinal y sistema inmune

La colonización intestinal del recién nacido está influenciada por los hábitos de vida de la madre, y dentro de ellos, el uso de probióticos en su dieta. En este sentido, existen varios estudios que demuestran que la administración de probióticos durante las últimas semanas de gestación y/o la lactancia modifica la microbiota inicial del recién nacido. Por tanto, existe paso de bacterias de la madre al feto y al recién nacido, por lo que el uso de probióticos en el período perinatal se ha propuesto para modular el desarrollo del sistema inmune, reduciendo de esa manera el riesgo de alteraciones inmunitarias y mejorando la inmunidad del recién nacido.

Es posible que la exposición del feto a diversos antígenos microbianos explique que el sistema inmune se desarrolle tan precozmente. Así, por ejemplo, al final del primer trimestre ya se identifican linfocitos T CD4 y CD8. Varios autores estudiaron el efecto de los probióticos sobre el desarrollo del sistema inmune fetal. Prescott *et al*. reclutaron un grupo de gestantes a las que se les administran *L. rhamnosus* HN001, *Bifidobacterium lactis* HN019 o placebo, entre 2 y 5 semanas antes del parto y durante los 6 meses después. En su trabajo encontraron que los neonatos de madres que recibían los probióticos presentaban niveles plasmáticos de IFN-gamma superiores que los recién nacidos del grupo placebo. Ademas, observaron un aumento de IgA en la leche materna de las madres que tomaban los probióticos. Por otro lado, en un ensayo clínico randomizado realizado en Finlandia, se administró 14 días antes de una cesárea electiva, a un grupo de gestantes *B. lactis* combinado con *L. rhamnosus* GG y a otro grupo placebo, observando cambios en la expresion de genes de la inmunidad innata.

Probióticos y enfermedades de base alérgica

La prevalencia de las enfermedades alérgicas, tales como dermatitis atópica, rinitis, hipersensibilidad alimentaria o asma, ha ido aumentando en las últimas décadas. Se piensa que la composición de la microbiota intestinal podría jugar un papel importante en este aumento de prevalencia y, ante este contexto, los probióticos podrían ser útiles en la prevención de estas enfermedades.

Los probióticos actúan mejorando la función de la barrera epitelial por lo que reducirían, secundariamente, la exposición a alérgenos, y también mejorando la inmunorregulación, de manera que previenen la sensibilización por IgE.

- **Dermatitis atópica:** los últimos metaanálisis publicados que incluyen 17 y 21 ensayos clínicos aleatorizados, respectivamente, demuestran que la administración de probióticos durante el final de la gestación y la etapa de lactancia es eficaz para reducir el riesgo de dermatitis atópica, especialmente en niños con antecedentes familiares de alergia. Además, parece ser más eficaz la administración a la madre y al niño, que solo a la madre, y los niños nacidos por cesárea serían los más beneficiados. Parece que la combinación de varios probióticos, como lactobacilo más bifidobacteria, es más efectiva que el uso de un probiótico aislado.
- **Asma, rinitis alérgica y rinoconjuntivitis:** numerosos ensayos clínicos publicados en la última década evalúan el efecto de los probióticos comparado con placebo en este grupo de enfermedades. De ellos, algunos suplementan con probióticos durante el período pre y postnatal, otros solo durante el período postnatal y unos pocos durante los primeros seis meses de vida. Aunque en varios de ellos se observa una incidencia menor de asma y/o rinitis tras el uso de los probióticos frente al grupo placebo, estas

diferencias no son significativas. Algunos autores hacen referencia a que estas enfermedades alérgicas aparecen más tardíamente en la infancia que la dermatitis atópica, por lo que es más difícil evaluar el efecto directo de los probióticos en el período perinatal.

- **Alergias alimentarias:** en la mayor parte de los trabajos publicados se observa que la administración de probióticos durante las últimas semanas de gestación y a los recién nacidos con alto riesgo de alergia, consigue una menor sensibilización a los alérgenos alimentarios más comunes frente al grupo tratado con placebo, aunque solo en dos de ellos esta disminución es estadisticamente significativa. Igual que ocurre con otras enfermedades, parece que la administración pre y postnatal es más efectiva que solo la administración postnatal.

Probióticos y parto pretérmino

El trabajo de parto y el parto prematuros son, a menudo, el resultado de una infección polimicrobiana con organismos de origen vaginal. Los patógenos microbianos pueden llegar a la cavidad uterina a través de tres vías: 1) ascendente desde vagina y cuello uterino; 2) procedentes de la cavidad abdominal a través de las trompas de Falopio, y 3) siembra hematógena a través de la placenta. Durante el embarazo, la microbiota vaginal es más uniforme y estable, con un predominio de *Lactobacillus*. Estos *lactobacilli* (*acidophilus*, *fermentum*, *crispatus* y *jensenii*), dificultan la infección mediante la generación de un medio ácido, la producción de un *biofilm* y la secreción de bacteriocinas y citoquinas.

La disminución de *Lactobacillus* y su sustitución por gérmenes predominantemente anaerobios es el origen de la vaginosis bacteriana. Esta disbiosis incrementa en un 40% el riesgo de un parto prematuro.

El restablecimiento del ecosistema bacteriano vaginal mediante el uso de pre y probióticos se postula como una opción para evitar el parto prematuro.

Diferentes ensayos clínicos han demostrado una reducción significativa en las tasas de vaginosis bacteriana, tras la administración de probióticos orales en gestantes. También diferentes estudios realizados en Filipinas, Finlandia y Brasil obtienen una reducción en la incidencia de parto pretérmino superior al 50%. Un importante ensayo desarrollado en Noruega, con casi 20.000 participantes, vincula la utilización de dosis altas de probióticos con la reducción de prematuridad, cuando se administran al principio del embarazo, pero no si se hace en etapas más avanzadas de la gestación.

Los probióticos más frecuentemente utilizados fueron *Lactobacilus rhamnosus* y *reuteri*, combinados con *Bifidobacterium lactis*.

Probióticos y diabetes gestacional

La diabetes gestacional (DG) afecta a un 14% de las gestantes. Hasta un 50% de estas serán diagnosticadas de diabetes tipo 2 en los cinco años siguientes. La microbiota intestinal puede afectar al metabolismo gestacional y al desarrollo de DG. Los microorganismos que colonizan el intestino influyen en el metabolismo de los nutrientes, el hambre, la saciedad y el metabolismo de los lípidos y la glucosa. Además, la diabetes gestacional se ha asociado con una inflamación subclínica que puede provocar estrés oxidativo. Nueve ensayos clínicos y siete revisiones analizan el efecto de probióticos y simbióticos sobre la DG. Dos ensayos clínicos se centran en gestantes sanas en las que la administración de probióticos disminuye la incidencia de diabetes gestacional. El resto de ensayos clínicos mejoraron los resultados metabólicos de gestantes diagnosticadas de DG, consiguiendo una disminución de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva o el factor de necrosis tumoral, así como menores niveles de glucemia e insulina en ayunas.

Probióticos y preeclampsia

La preeclampsia es una complicación caracterizada por hipertensión de nueva aparición con proteinuria, o evidencia de enfermedad sistémica principalmente en el hígado y los riñones, que aparece después de la semana 20 de gestación. Diferentes autores han demostrado, en gestantes con preeclampsia, la existencia de una disbiosis a nivel placentario, con un predominio de gérmenes patológicos. En este contexto, los probióticos podrían modular la respuesta inflamatoria a nivel placentario y sistémico, disminuyendo la incidencia de preeclampsia.

Un estudio de madres e hijos en Noruega entre 1999 y 2009, mostró que la administración de probióticos en dosis elevadas al final de la gestación era capaz de reducir de forma significativa el riesgo de preeclampsia.

2. Intervenciones postnatales

Probióticos y enterocolitis necrotizante (ECN)

En los últimos 20 años se han realizado múltiples estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y metaanálisis, que concedían al uso de probióticos en prematuros el beneficio de una disminución de incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN). De hecho, una revisión sistemática de la base de datos Cochrane de 2020, realizada por Sharif *et al.*, mostraba resultados a favor del tratamiento con probióticos en neonatos de muy bajo peso al nacimiento, calculando un riesgo reducido de ECN para los ensayos con bajo riesgo de sesgo [16 ensayos; N = 4.597; riesgo relativo (RR): 0,70]. Se comunicaron hallazgos similares en un metaanálisis de 2017, que concluyó que los probióticos dieron como resultado una reducción del 45% en la incidencia de ECN en bebés con < 1.500 g (25 ECA; N = 8.492; IC del 95%: 0,43, 0,70; p < 0,001). Estos hallazgos se replican en un metaanálisis de 2020, realizado por Morgan *et al.*, [odds ratio (OR): 0,35; IC del 95%: 0,20, 0,59; I 2 = 0]. Sin

embargo, estos datos se reducen a la población de neonatos > 1.000 g, como demostró el estudio Proprem (N= 1.099). La revision Cochrane de 2023 (60 estudios y 11.556 neonato) se ratifica en estos resultados.

Sin embargo, los probióticos no han reducido uniformemente las tasas de ECN en los ECA. El ensayo *Probiotics for Preterm Infants* (PiPS), el mayor ECA sobre probióticos (N= 1.315), realizado hasta ahora para prevenir la ECN, no encontró diferencias en los resultados primarios de ECN o mortalidad.

Probióticos y sepsis de aparición tardía

Existen estudios que apoyan la idea de que los probióticos reducen significativamente las tasas de sepsis tardía en prematuros Por ejemplo, Sharif *et al.* concluyen que los probióticos probablemente reducen la sepsis tardía (N = 9.762; RR: 0,89;). Sin embargo, la mayoría no encuentran inguna reducción significativa después de la suplementación con probióticos. Específicamente, los grandes estudios ProPrem y PiPS no encuentran diferencias en las tasas de sepsis entre los grupos de probióticos y control. Tales hallazgos en ECA grandes y rigurosos sugieren que la profilaxis probiótica no previene consistentemente la sepsis tardía en prematuros.

Probióticos e intolerancia digestiva

El ECA de Alshaikh *et al.* con probióticos de cinco cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* spp. en 62 lactantes prematuros encontró una reducción significativa del tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa en comparación con los controles. Un metaanálisis reciente de nueve estudios y más de 1.200 bebés nacidos prematuros informa que los probióticos redujeron significativamente la incidencia de intolerancia alimentaria. Sin embargo, otros estudios, incluido un metaanálisis de 2021, no encontraron tal beneficio.

Probióticos y mortalidad de cualquier causa

Un metaanálisis de 2017 comunicó una reducción del 22% en la mortalidad (21 ECA; N= 7.332) A nivel de especie, Morgan *et al*. informaron que una combinación de 1 o más *Lactobacillus* spp. y 1 o más *Bifidobacterium* spp. redujo la mortalidad por todas las causas [52 estudios; N= 14.003; OR: 0,56; diferencia de riesgo (DR): −2,2 %]. Si bien estos resultados son alentadores, subrayan el hecho de que no todas las formulaciones de probióticos son equivalentes y que se necesita evidencia sólida a nivel de cepa para respaldar las recomendaciones clínicas basadas en evidencia sobre el tratamiento con probióticos para bebés prematuros.

Seguridad de los probióticos

La FDA emitió recientemente una alerta sobre el uso de probióticos en bebés prematuros, lo que llevó a la retirada de dos productos en los EE.UU. La FDA destacó el riesgo de sepsis "invasiva y potencialmente mortal" con los probióticos y la ausencia de regulación de su comercializacion. Los probióticos en los EE.UU. se consideran suplementos dietéticos y no medicamentos. En 2015, un bebé prematuro murió de una rara infección fúngica después de que se le administrara un probiótico contaminado con *Rhizopus oryzae*, lo que generó preocupación sobre una posible contaminación durante la fabricación. En otro estudio, solo uno de los 16 probióticos comerciales coincidía con su etiqueta cepa por cepa. Por esta razón, se recomienda evaluar la pureza y viabilidad de los probióticos antes de su administración.

Garantizar la pureza del producto es especialmente importante para los bebés prematuros cuyo sistema inmunológico comprometido los hace susceptibles al crecimiento, incluso, de especies bacterianas comensales. En una revisión sistemática reciente de la sepsis por probióticos en prematuros publicados hasta enero de 2022, Kulkarni *et al*. encontraron 16 estudios con 32 casos totales de sepsis relacionada con probióticos, confirmando que 25 casos fueron causados por la cepa de probióticos administrada después de un análisis genómico completo. Por último, los probióticos comerciales pueden portar genes transferibles de resistencia a los antibióticos (ARG), lo que se relacionó con un brote de enterococos resistentes a la vancomicina entre bebés de MBPN tratados con probióticos en una UCIN turca.

Conclusión

En resumen, el efecto de los probióticos en el período prerinatal está siendo cada vez más estudiado. Sin embargo, la heterogenicidad que existe entre los trabajos en cuanto al tipo, dosis, modo o duración de la administración del probiótico, hace difícil recomendar su uso rutinario. Serían necesarios más ensayos clínicos que se centraran en los prebióticos más usados y homogeneizar las dosis y tipo de probiótico utilizado, así como las definiciones del objetivo primario a estudiar.

Esto no impide que, con la evidencia actual, se pueda individualizar el uso de pre y probióticos, preferentemente combinaciones de diferentes especies, en nuestros pacientes, tras una adecuada información acerca de sus beneficios y riesgos ajustados a nuestro caso particular.

Bibliografía

- DeVeaux A, Ryou J, Dantas G, Warner BB, Tarr PI. Microbiome-targeting therapies in the neonatal intensive care unit: safety and efficacy. Gut Microbes. 2023; 15(1): 2221758. doi: 10.1080/19490976.2023.2221758.
- Xiang Q, Yan X, Shi W, Li H, Zhou K. Early gut microbiota intervention in premature infants: Application perspectives. J Adv Res. 2023; 51: 59-72. doi: 10.1016/j.jare.2022.11.004.
- Chiruvolu A, Hendrikson H, Hanson R, Reedy A, Reis J, Desai S, Suterwala M. Effects of prophylactic probiotics supplementation on infants born very preterm or very low birth weight. J Perinatol. 2023; 43(5): 635-41. doi: 10.1038/s41372-023-01657-w.

- Mercer EM, Arrieta MC. Probiotics to improve the gut microbiome in premature infants: are we there yet? Gut Microbes. 2023; 15(1): 2201160. doi: 10.1080/19490976.2023.2201160.
- Aneja A, Johnson J, Prochaska EC, Milstone AM. Microbiome dysbiosis: a modifiable state and target to prevent Staphylococcus aureus infections and other diseases in neonates. J Perinatol. 2024; 44(1): 125-30. doi: 10.1038/s41372-023-01810-5. .
- Embleton ND, Berrington J, Clarke P, Deierl A, Luyt K, Spruce M, Oddie SJ. Probiotics for preterm infants and the recent FDA alert in the USA. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023 [En prensa]. doi: 10.1136/archdischild-2023-326580.
- Rath CP, Athalye-Jape G, Nathan E, Doherty D, Rao S, Patole S. Benefits of routine probiotic supplementation in preterm infants. Acta Paediatr. 2023; 112(11): 2352-2358. doi: 10.1111/apa.16924.
- Blanchetière A, Dolladille C, Goyer I, Join-Lambert O, Fazilleau L. State of the art of probiotic use in Neonatal Intensive Care Units in French-speaking European countries. Children (Basel). 2023; 10(12): 1889. doi: 10.3390/children10121889.
- Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2023; 7(7): CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub6.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Empleo de probióticos en la población infantil. SIAMPyP

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Uso de probióticos y prebióticos en la prevención de las enfermedades en la infancia

Christian Boggio-Marzet

Médico Pediatra Gastroenterólogo. Master en Microbiota, Probióticos y Prebióticos. Universidad Europea. Director Maestría en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Universidad del Salvador. Director Carrera de Especialista en Gastroenterología Pediátrica, Universidad de Buenos Aires. Coordinador Grupo de Trabajo Gastroenterología & Nutrición Pediátrica. Hospital "Dr. I.Pirovano". Buenos Aires. Argentina. Presidente de la Asociación de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (GENUP).

Correspondencia: cboggio35@hotmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):158-161

Resumen

El microbioma humano está compuesto por nuestra microbiota comensal (bacterias, hongos, arqueas, virus y protozoos), sus genes y productos genéticos. El microbioma resulta de gran interés para todos los investigadores en medicina, ya que afecta a todos los órganos principales, incluido el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central. Todos los seres humanos albergan 10^{14} microbios, en comparación con los 10^{13} de nuestras células, y hay entre 1.000 a 1.500 especies únicas que colonizar el intestino grueso humano, del cual una persona promedio tiene aproximadamente 160 especies, contribuyendo aproximadamente al 3% de la masa corporal humana.

Parecería entonces impensable que consumir un solo probiótico en dosis de 10^8 a 10^{10} unidades formadoras de colonias (UFC) diariamente podría producir un efecto sobre un resultado de salud. Sin embargo, la evidencia demuestra que, de hecho, los probióticos en estas dosis tienen beneficios para la salud en humanos comprobados a través de diferentes mecanismos.

Pocos tratamientos para enfermedades humanas han recibido tanta investigación en los últimos 20 años como los probióticos. Al examinar la evidencia de la eficacia del tratamiento, se nos recuerda que la calidad de la evidencia (de más débil a más fuerte) es: series de casos → estudios de casos y controles → estudios de cohortes → ensayos controlados aleatorios (ECA) → revisiones sistemáticas y → (finalmente) metaanálisis.

Se han identificado en modelos animales diferentes mecanismos a través de los cuales los probióticos regulan la inflamación de diferentes afecciones. Existe evidencia sustancial acerca de los beneficios de la comunidad microbiana que proviene de estudios con ratones libres de gérmenes. Los ratones libres de gérmenes (*"germ free"*) tienen una superficie intestinal reducida, vellosidades delgadas, aumento del tiempo del ciclo celular, intestino poco desarrollado y una microvasculatura y peristaltismo alterado. Por lo tanto, a la vista de estos acontecimientos, se puede inferir que la población microbiana residente en ellos aporta importantes beneficios nutricionales y locales.

Los prebióticos son oligosacáridos no digeribles, como los fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS), lactulosa e inulina, que tienen el potencial de estimular el crecimiento selectivo de bacterias intestinales beneficiosas, particularmente lactobacilos y bifidobacterias. Debido a su composición, los prebióticos no pueden ser absorbidos hasta llegar al colon, donde pueden fermentarse por un microbio específico en ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y lactato. La evidencia actual demuestra que los prebióticos son capaces de aumentar la producción de SCFA, que a su vez modula

la producción de citoquinas dentro de la mucosa intestinal alterando la composición de la microbiota intestinal.

Los prebióticos también pueden ser utilizados como sustratos energéticos por las bacterias intestinales. Cuando se administraron prebióticos de fructanos tipo inulina a ratones, el número de bifidobacterias aumentó significativamente, con una correlación inversa con los niveles de lipopolisacárido, desarrollo de tolerancia a la glucosa y masa grasa. Además, en ensayos clínicos que utilizan estos fructanos de tipo inulina, los prebióticos han mostrado resultados positivos en la pérdida de peso en personas con sobrepeso y obesidad.

El uso de prebióticos en enfermedades alérgicas es promisorio. Un metaanálisis reciente demostró que ell uso de prebióticos resultó en una reducción del 32% en la incidencia de dermatitis atópica pediátrica. Otro metaanálisis exploró el efecto de prebióticos específicos en la prevención de la alergia y demostró que el uso de una combinación de galactooligosacárido y fructooligosacárido se asociaron con una reducción significativa del eccema (RR 0,68). También se apoyó la reducción del eccema atópico mediante prebióticos. En un estudio de 200 bebés a los que se les administró fructooligosacárido/fórmula enriquecida con galactooligosacáridos o placebo. A los 6 meses de edad, la incidencia del eccema atópico se redujo del 23,1% (IC95%, 16%-32,1%) en el grupo de placebo a 9,8% (IC95%, 5,4%-17,1%) en el grupo suplementado con prebióticos.

Los prebióticos también han demostrado ser útiles en la hipercolesterolemia. Un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego en hámsteres que utilizaron inulina como prebiótico resultó en una disminución del 29% en el colesterol total y una disminución del 63% en los triglicéridos en comparación con controles durante 5 semanas. Otro estudio, este en humanos, realizado en forma aleatoria y cruzada, administró inulina a 12 hombres con hipercolesterolemia provocando una reducción media de los triglicéridos séricos en 40 mg/dL (P = 0,05).

La diarrea asociada por infección recurrente por *Clostridium difficile* puede también reducirse con prebióticos. En un estudio aleatorio de 142 pacientes con diarrea asociada a *C. difficile* que recibieron oligofructosa o placebo durante 30 días junto al tratamiento antibiótico específico, redujo la tasa de recurrencia del 34,3% en los controles a 8,3% en los receptores de oligofructosa (P < 0,001).

Los probióticos se han incluido en varios estudios de ensayos clínicos controlados en pacientes con diarrea infecciosa y para la prevención de diarrea asociada a antibióticos, tratamiento y prevención de infección por *Clostridium difficile*, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, prevención de secuelas de enfermedades inducidas por radiación o quimioterapia, enterocolitis necrotizante, encefalopatía hepática, y dermatitis atópica.

Existen nuevos estudios de probióticos en el tratamiento de diversas enfermedades psicológicas y el autismo. El mecanismo exacto de cómo la microbiota influye en el comportamiento y en el eje intestino-cerebro siguen siendo desconocidos, pero se han realizado algunos estudios en animales que demuestran los efectos de los probióticos para influir estados psicológicos. Los ensayos clínicos han probado tanto cepas individuales como mezclas de probióticos, con resultados dependiendo de la cepa y la dosis de probióticos. Las especies más comunes que se utilizan como especies únicas y que han sido estudiadas son *L. rhamnosus GG, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus johnsonii, Bifidobacterium lactis y Saccharomyces boulardii.*

La evidencia reciente sugiere que la exposición a bacterias beneficiosas en los primeros años de vida puede tener un papel en la prevención de la alergia. Varios estudios demostraron por primera vez que los bebés nacidos por vía vaginal y amamantados están colonizados por Lactobacilos y Bifidobacterias en relación a los bebés nacidos por cesárea y alimentados con fórmula estándar que muestran una prevalencia significativamente menor de Bifidobacterias y más prevalencia de Bacteroides y Coliformes asociado con una mayor prevalencia de alergias respiratorias. Por lo tanto, la suplementación con probióticos durante el embarazo se considera que transfiere bacterias beneficiosas al bebé durante el parto y después del nacimiento. En segundo lugar, el intestino está expuesto a la presencia microbiana y la estimulación inmune por cuanto la suplementación temprana con probióticos en la vida puede facilitar la maduración del sistema inmunológico. A partir de estas hipótesis, la mayoría de los ensayos que evalúan los probióticos para la prevención de la alergia son a base de suplementación durante el embarazo, lactancia y/o posnatalmente. La vía de administración varió desde preparaciones orales (cápsulas, gotitas de aceite y suspensiones), adición a la fórmula infantil, la ingesta materna en bebés amamantados o una combinación de los anteriores. Se han testeado varias especies microbianas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, solos o en combinación con otras especies, como *Propionibacterium, Streptococcus, Lactococcus y Escherichia coli.* En la actualidad, las cepas de probióticos probadas para la prevención de las alergias se consideran generalmente seguras durante el embarazo y en la infancia, aunque los efectos adversos evaluados en todos los estudios no se han identificado completamente.

La eficacia de un probiótico no depende de la capacidad de colonizar el huésped a largo plazo. Normalmente se entiende por colonización a largo plazo que un microbio administrado de forma aguda todavía está detectable por el huésped semanas o meses después de que ha cesado la dosificación. Para un probiótico administrado por vía oral, esto significaría que el microbio debe ser replicando activamente y que ha establecido una presencia continua dentro del huésped. La evidencia acumulada hasta la fecha sobre la recuperación de probióticos de las heces indican que la mayoría de los probióticos actuales no colonizan. Esto casi

con certeza resulta de una incapacidad para competir con la microbiota residente.

En los últimos años el interés ha aumentado en la investigación para comprender qué beneficios podrían ser proporcionados por cepas que son "nativas" o adaptadas al huésped (a diferencia de adaptado al crecimiento en fermentadores de producción a gran escala, fermentaciones de alimentos, o sobrevivir mientras están almacenados en los estantes de los puntos de venta). De hecho, se están realizando esfuerzos para lograr una mayor persistencia de cepas probióticas en humanos y otros hospedadores utilizando varios métodos. Estos esfuerzos incluyen manipular la dieta del huésped, añadiendo prebióticos para apoyar el crecimiento de la cepa, focalización más precisa para cepas adaptadas usando técnicas informáticas y optimización de dosis. Estos enfoques han dado lugar a una nueva ola de cepas que están mostrando persistencia a largo plazo en el huésped en comparación con cepas publicadas anteriormente.

Por lo tanto, una dieta rica en prebióticos podría desempeñar un papel importante en la modulación de la microbiota intestinal, proporcionando así varios efectos beneficiosos en la prevención de enfermedades y la promoción de la salud. Además, tomar prebióticos como medio para modificar la microbiota, que ya está presente en el intestino, parece ser un enfoque más práctico que tomar probióticos. Aunque hay varias publicaciones que sugieren efectos beneficiosos sobre la salud del huésped, todavía hay algunos resultados inconsistentes entre humanos y animales. Por lo tanto, es necesario realizar investigaciones exhaustivas sobre prebióticos en humanos y sólo se pueden recomendar aquellos prebióticos que hayan sido probados clínicamente. El desarrollo de nuevos prebióticos que sean específicos para un objetivo y un sitio mejorará aún más su eficacia y, como resultado, se podrían lograr beneficios adicionales para la salud. Además, identificar los métodos en los que ciertos prebióticos que sirvieron como sistemas mejorados de administración de probióticos a sitios específicos dentro del tracto gastrointestinal parece ser un tema de investigación importante.

En resumen, la investigación basada en evidencia sobre cepas probióticas revela que los microorganismos cultivados, cuando se administran en cantidades adecuadas durante períodos suficientes de tiempo, son beneficiosos en muchas enfermedades humanas y más seguros que la mayoría de los productos farmacéuticos. Estas condiciones incluyen cólico infantil, diarrea infecciosa aguda, y síndrome de intestino irritiable entre otros. Los probióticos también pueden prevenir los síntomas asociados con los antibióticos, diarrea y enterocolitis necrotizante. Se necesita más investigación y claramente los probióticos tienen potencialmente riesgos que deben ser monitoreados. Las investigaciones futuras serán necesarias para identificar el probiótico óptimo y la dosis para enfermedades específicas, primero en modelos animales que comparen varias cepas, y segundo en ensayos clínicos aleatorizados. Un dato que debería tenerse en cuenta es que en los ensayos con animales se deberían utilizar múltiples "ómicas" para investigar no sólo organismos sino sus efectos en la comunidad fecal global y sus metabolitos clave, estableciendo el mecanismo de acción. Su impacto sobre el sistema inmunológico es clave para comprender cómo actuar terapéuticamente y abordar la creciente incidencia mundial de enfermedades autoinmunes y enfermedades eosinofílicas, entre otras. Estos estudios también deberían abordar si la adición de un prebiótico mejoraría el efecto terapéutico de un probiótico y determinar si la administración de "comunidades microbianas definidas" sintéticas o de origen humano (a diferencia de los probióticos de un solo organismo) proporcionaría un beneficio adicional. Las consideraciones de seguridad favorecerá un enfoque probiótico en lugar de la administración de una transferencia de materia fecal, ya que conlleva a menores riesgos para el huésped, mayor facilidad de administración, y menor costo de producción.

Bibliografía

- Bouhnik Y, Raskine L, Simoneau G, Vicaut E, Neut C, Flourié B, et al. The capacity of nondigestible carbohydrates to stimulate fecal bifidobacteria in healthy humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, doseresponse relation study. Am J Clin Nutr. 2004; 80: 1658-64.
- Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. Arch Dis Child. 2006; 91:814-9.
- Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. J Am Acad Dermatol. 2014; 71: 814-21.
- Osborn DA, Sinn J. Prebiotics in infants for prevention of allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 3: CD006474.
- Wang Y, Li X, Ge T, Xiao Y, Liao Y, Cui Y, et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2016; 95: e4509.
- 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. 2017; 128: 63-72.
- Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129: 580-2.
- Pensabene L, Salvatore S, D'Auria E, Parisi F, Concolino D, Borrelli O, et al. Cow's milk protein allergy in infancy: a risk factor for functional gastrointestinal disorders in children? Nutrients. 2018; 10: E1716.
- Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. Pediatr Res. 2006; 60: 221-4.
- Matsuki T, Watanabe K, Tanaka R, Fukuda M, Oyaizu H. Distribution of bifidobacterial species in human intestinal microflora examined with 16S rRNA-gene-targeted speciesspecific primers. Appl Environ Microbiol. 1999; 65: 4506-12.
- West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. Clin Exp Allergy. 2015; 45: 43-53.
- Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. Clin Exp Allergy. 2008; 38: 611-8.

- Aggarwala V, Mogno I, Li Z, Yang C, Britton GJ, Chen- Liaw A, et al. Precise quantification of bacterial strains after fecal microbiota transplantation delineates long-term engraftment and explains outcomes. Nat Microbiol. 2021; 6: 1309-18.
- U.S. Food & Drug Administration. Current good manufacturing practice, hazard analysis, and risk-based preventive controls for human food. code of federal regulations title 21 2022; Part 117.Disponible en: https://www.access data.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch. cfm?CFRPart=117
- Lundelin K, Poussa T, Salminen S, Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Pediatr Allergy Immunol. 2017; 28(2): 170-5.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Empleo de probióticos en la población infantil. SIAMPyP

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Qué hay de nuevo en el empleo de probióticos en la adolescencia

Cristóbal Coronel Rodríguez, Beatriz Flores Méndez

Pediatra EBAP. Centro de Salud "Amante Laffón". Distrito Sanitario de AP Sevilla. Sevilla.

Correspondencia: C. Coronel Rodríguez (cristobalcoronel@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):162-166

Introducción

La composición de la microbiota juega un papel importante en el desarrollo, expresión clínica y evolución de un gran número de enfermedades crónicas[1]. Según la OMS, la adolescencia es el periodo de crecimiento y desarrollo que se produce después de la niñez y antes de la edad adulta, entre los 10 y 19 años[2]. En los últimos 5 años han surgido distintos estudios o revisiones que proponen el uso de probióticos como terapia preventiva o terapéutica para alguna de ellas[3], cuya actualización realizaremos en este artículo.

Uso de probióticos en trastorno de déficit de atención hiperactividad (TDAH)

Es el trastorno del neurodesarrollo más común en población pediátrica, que además perdura hasta la adolescencia y la adultez. Varios estudios han demostrado asociación entre esta patología con niveles bajos de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), esencial para el desarrollo neuronal. Existe evidencia de que los ácidos grasos de cadena corta producidos durante la fermentación microbiana se correlacionan positivamente con los niveles de BDNF, por lo que la modificación de dicha microbiota podría resultar beneficiosa para estos pacientes. Las especies *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium* son las más investigadas en este campo[4].

Elhossiny *et al.*[4] desarrollan un ensayo controlado aleatorio (ECA) prospectivo, paralelo y abierto cuyo objetivo principal fue examinar los efectos de la suplementación con *Lactobacillus acidophilus* LB *c*ombinada con atomoxetina sobre los síntomas de esta patología contra la toma aislada de atomoxetina durante 3 meses. Se reclutaron ochenta niños y adolescentes de entre 6 y 16 años con TDAH que ya llevaban tomando atomoxetina al menos 8 semanas. Finalmente se concluye que en el grupo de intervención (atomoxetina + *L. acidophilus* LB*)* mejoró la gravedad de los síntomas, la atención sostenida y las funciones ejecutivas con respecto al grupo control[4].

Uso de probióticos en trastornos de espectro autista (TEA)

Un estudio del 2017 encontró una prevalencia del diagnóstico de autismo en niños entre 2-17 años del 1,23%, además de un incremento de incidencia del 0,07% en 2009, al 0,23% en el 2017[5].

A pesar de décadas de investigación para su tratamiento, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos no ha aprobado aún ningún medicamento específico. La mejora de la vía de señalización de la oxitocina se encuentra entre los objetivos más prometedores en el tratamiento del TEA, ya que las neuronas de oxitocina hipotalámicas se proyectan a áreas dentro del sistema nervioso central (SNC) que son responsables de regular el comportamiento social. El tratamiento oral con *Lactobacillus reuteri* se ha asociado con la reducción de déficits sociales en tres modelos de TEA en ratones mediante la modulación del eje intestino-cerebro, estimulando el nervio vago aferente para inducir la señalización de oxitocina en el SNC[6].

Schmitt *et al.*[6] llevaron a cabo un ECA, cruzado, doble ciego y controlado con placebo para probar la seguridad y eficacia de SB-121, una formulación de *L. reuteri* con Sephadex® (micropartículas de dextrano) y maltosa. Esta combinación permite una mayor adherencia de las bacterias al epitelio intestinal y una mayor persistencia a través de la formación

de biopelículas. Se incluyeron quince pacientes autistas de entre 15 y 45 años. Los participantes fueron asignados al azar (proporción 1:1) para recibir tratamiento con SB-121 o placebo durante 28 días, con un periodo de lavado de 14 días. Se obtuvo un perfil de seguridad favorable y además mejoras significativas en el comportamiento adaptativo y en el desempeño en el compromiso social[6].

Uso de probióticos en síndrome Prader-Willi (SPW)

Es un trastorno genético poco común caracterizado por alteración de la composición corporal, hiperfagia y problemas de conducta. Si bien las terapias actuales han mejorado los resultados de salud durante la última década, la obesidad y los problemas de salud mental siguen siendo una importante carga para los pacientes y sus familias[7].

En un ECA cruzado se quiso comparar los efectos de la cepa CECT 8145 de *Bifidobacterium animalis* y la suplementación con placebo en treinta niños y adolescentes con SPW durante 12 semanas (con un periodo de lavado de 12 semanas). Aunque estos tenían un tratamiento base con hormona del crecimiento y metformina, el resultado principal fue la mejora de la adiposidad abdominal y como resultados secundarios se produjeron la mejoría en la sensibilidad a la insulina y de algunos síntomas de salud mental (especialmente síntomas de retraimiento/depresión y problemas de atención)[7].

Uso de probióticos en función cognitiva y comportamiento emocional

Se ha definido el periodo de los 10 a los 25 años como una ventana temporal durante la cual el eje intestino-cerebro se afina, coincidiendo con la maduración y la plasticidad conductual y cerebral, constituyéndose así como etapa sensible al desarrollo de problemas de salud mental[8].

Para comprobar la eficacia de la intervención en la microbiota de niños y adolescentes para la mejora de su bienestar y funcionamiento cognitivo se realizó una búsqueda sistemática de ensayos en humanos de 6 a 25 años en los que se incluyera un tratamiento activo (probióticos o prebióticos) y placebo. Los resultados primarios fueron la sintomatología de la ansiedad y las funciones cognitivas, y el resultado secundario fue el estrés. Se recabaron 17 estudios: 11 utilizaban intervenciones probióticas y los otros 6, intervenciones prebióticas. La heterogeneidad encontrada en los ensayos realizados lleva a los autores a establecer conclusiones poco consistentes en cuanto al beneficio del uso de psicobióticos para mejorar la la ansiedad, el estrés y la cognición en este grupo de edad[8].

Uso de probióticos en sobrepeso u obesidad

La obesidad infantil se ha convertido en un problema de salud mundial, ya que se estima que la prevalencia de sobrepeso en niños preescolares aumentará un 11% en todo el mundo en 2025 y se asocia con enfermedades cardiovasculares, metabólicas y aumenta el riesgo de obesidad en la edad adulta[9].

Ya es conocido el efecto beneficioso del uso de probióticos y/o prebióticos sobre los factores de riesgo cardiometabólicos en adultos, pero no existía evidencia de esto en edad pediátrica. Es por esto que Atazadegan *et al.*[9] ponen en marcha un ECA, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el efecto de un simbiótico (*Lactobacillus coagulans* SC-208, *Lactobacillus indicus* HU36 y fructooligosacárido como prebiótico) sobre los índices antropométricos y la composición corporal de 60 niños y adolescentes de entre 8 y 18 años con un índice de masa corporal (IMC) igual o superior al percentil 85, sin comorbilidades y sin cambios en sus dietas y/o actividad física habitual. El grupo de intervención tomaría la cápsula simbiótica dos veces al día durante ocho semanas. La relación cintura-estatura era menor tras la intervención, pero no hubo cambios significativos en otros índices antropométricos ni en la composición corporal[9].

Uso de probióticos en enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA)

Es la causa más común de enfermedad hepática crónica en la población pediátrica, afectando a un tercio de los niños y adolescentes con obesidad. Su tratamiento consiste en modificaciones del estilo de vida, sin contar por el momento con terapias farmacológicas específicas[10].

En noviembre de 2022 se realizó una revisión sistemática sobre el uso de probióticos en niños y adolescentes con esta afectación, siendo 4 ECA controlados con placebo los que se incluyeron en el metanálisis final (N = 202 pacientes). El probiótico más utilizado (en 3 estudios) fue VSL#3 (mezcla de: *Streptococcus thermophilus, bifidobacteria [Bifidobacterium breve, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum], Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus paracasei,* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus)*. Un estudio evaluó el efecto de la combinación de probióticos y modificaciones del estilo de vida en comparación con placebo, los demás no evaluaron el efecto del estilo de vida independientemente de los probióticos. Todos realizaron mediciones antropométricas, analíticas y pruebas de imagen (en 3 de ellos ecografía, en 1 resonancia abdominal). Se encontró gran heterogeneidad de la intervención entre los diferentes estudios (diferentes probióticos, a diferente dosis y duración). En cuanto a mejoría en perfil lípido, IMC y score de hígado graso en imagen no se obtuvieron resultados consistentes ya que muchos de los mismos eran contradictorios. Solo se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de niveles de alanina aminotransferasa, aun así, de nuevo, con gran heterogeneidad en los estudios[10].

Uso de probióticos en absorción de nutrientes

Un estudio piloto controlado con placebo reclutó a 40 adolescentes (de entre 14 y 18 años) con el objetivo de eva-

luar la eficacia y seguridad de los probióticos profilácticos para una mejor capacidad de absorción nutricional con vistas a mejorar su salud general y su inmunidad. La intervención duró 10 semanas y se tomaron muestras de sangre para determinar niveles de vitamina D y A, calcio, zinc y hierro; además de controlar el IMC. Los resultados confirmaron que la suplementación probiótica fue eficaz para aumentar los niveles bioquímicos estudiados[11].

Uso de probióticos en enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Es una patología sistémica crónica que debuta en un 25% de menores de 18 años. Su etiología sigue siendo incierta, aunque se sabe que la inflamación intestinal está provocada por un desequilibrio inmunológico condicionado por factores genéticos, ambientales e inmunológicos, entre los que la microbiota, seguramente, juegue un importante papel[12]. Se ha objetivado que la biodiversidad de su microbiota es claramente inferior, y que además existe un número mayor de bacterias con propiedades inflamatorias[12].

Una reciente revisión con solo 3 estudios de rigor científico señala que el uso de la mezcla VSL#3 puede inducir la remisión en pacientes con colitis ulcerosa (CU) leve-moderada; esto no se ha confirmado para enfermedad de Crohn (EC). Otra revisión de 18 ensayos también reveló efectos positivos con diferentes combinaciones de lactobacilos, prebióticos y la levadura *Saccharomyces boulardii* en su uso en CU, además de la propia mezcla VSL#3. Por otro lado, en otro metaanálisis se observó una mejoría estadísticamente significativa en 3 ensayos en niños con EC, lo que no ocurrió en 9 ensayos en adultos[12].

En 2022, la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición[13] dictamina que aún no es posible establecer ninguna recomendación en cuanto al uso de probióticos en UC, debido a la variabilidad existente en los ensayos clínicos. Tampoco así en EC, cuya eficacia recogida es aún menor[1].

Uso de probióticos en estreñimiento

El estreñimiento en la mayoría de los casos se debe a una causa funcional. Se sugiere que la estasis fecal en el colon tiene un impacto en la microbiota, aunque aún no se han encontrado resultados homogéneos en cuanto a un patrón específico de la misma en pacientes con estreñimiento[14].

Una revisión de 2022 (con pacientes desde las 2 semanas de vida hasta los 18 años) recoge 13 estudios (N= 965 niños) y 2 estudios de seguimiento a largo plazo (N= 166 niños) que evalúan el efecto del uso de probióticos contra placebo o tratamiento laxante para el estreñimiento funcional, y otros 2 estudios que usaban simbióticos (N= 252 niños)[15].

Como probióticos se usaron distintos tipos, solo coincidió el uso de *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 en dos ECA y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en cinco ECA. En cuanto al uso de simbióticos, ocurrió lo mismo, ambos utilizaron mezclas diferentes, solo compartían el uso de *L. casei, L. rhamnosus* y FOS. Si bien algunos resultados parecen favorables, la gran heterogeneidad de los estudios y baja calidad de algunos hace que hoy en día no se recomiende el uso de probióticos como terapia única o adyuvante para el estreñimiento funcional en niños[15].

Uso de probióticos en respuesta a vacunas

La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune que se asocia a mayor riesgo de infecciones, siendo estas más graves. Una de las más habituales es la producida por el virus influenza, por esto se recomienda vacunación anual antigripal, aunque aún no se ha definido si estas conferirán una verdadera protección a los pacientes con DT1, ya que los datos en este grupo son escasos y en algunos estudios contradictorios[16].

Para mejorar la respuesta inmune a estas vacunas, se han sugerido varias medidas, como el uso de probióticos. Un ECA prospectivo y simple ciego se desarrolló para evaluar si el uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG durante los 3 meses previos y posteriores a la vacunación puede modificar las funciones del sistema inmunológico en 64 niños y adolescentes con DT1. Se analizaron los niveles de insulina, HbA1c, citocinas y títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación contra cada una de las cuatro cepas de influenza contenidas en la vacuna; al inicio del estudio, a los 3 y a los 6 meses. Como resultado principal se obtuvo que no había mejoría en las respuestas humorales a la vacuna, pero sí un efecto antiinflamatorio que podría merecer más investigaciones. Como resultado secundario, tampoco se observó relación entre el efecto de la administración de probióticos y el nivel de HbA1c[16].

Uso de probióticos en síndrome nefrótico (SN)

Es una entidad caracterizada por cambios en la permeabilidad glomerular debido a cambios importantes en el citoesqueleto de los podocitos y a una disfunción del sistema inmunológico, lo que resulta en proteinuria, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edema. Lo que ocurre es que existe un predominio de células T supresoras y células T colaboradoras que producen interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y factor de crecimiento tumoral beta (TGF-β)[17].

Se llevó a cabo un ECA doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia de *Lactobacillus plantarum* como inmunomodulador e hipolipidemiante en 4 niños y adolescentes dislipidémicos con SN, compensado o parcialmente compensado. Se evaluaron las variaciones en los lípidos séricos y las citocinas TNF-α (proinflamatoria) e IL10 (antiinflamatoria). En el grupo de probióticos, hubo una tendencia hacia una reducción de los niveles de TNF-α y un aumento de los niveles de IL-10, en comparación con el control, así como una mejoría en el perfil lipídico, con una

disminución de los niveles séricos de triglicéridos y colesterol total con respecto a los niveles basales, todo ello de manera no significativa[17].

Uso de probióticos en rinitis alérgica (RA)

Es una de las afecciones crónicas más comunes en Pediatría. Consiste en una inflamación no infecciosa de la mucosa nasal que se produce tras la exposición a alérgenos mediante una reacción inducida por IgE. Además, está estrechamente relacionada con otras enfermedades de las vías respiratorias y puede alterar significativamente la calidad de vida de los pacientes. La inmunoterapia es el único tratamiento que puede modificar el curso natural de la marcha atópica, los antihistamínicos y corticoides tópicos o sistémicos solo ayudan al tratamiento sintomático y no están exentos de efectos secundarios. Existe evidencia que respalda el papel de *Bifidobacterium animalis* y *Bifidobacterium longum* en la modulación del sistema inmunológico y en la provocación de una respuesta antialérgica en las primeras etapas de la vida[18].

En un ECA prospectivo, doble ciego y controlado con placebo en 203 niños y adolescentes afectados por RA, tratados con una misma pauta de corticosteroides locales y antihistamínicos orales, se evaluó si un tratamiento profiláctico con una mezcla de probióticos (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB12 y *Enterococcus faecium* L3*)* administrados antes del período de exposición al alérgeno, si reducirían los síntomas y la necesidad de uso de fármacos. La respuesta clínica se analizó con una escala estandarizada de puntuación de síntomas nasales. El resultado fue que cuando se administró la mezcla de probióticos disminuyeron estadísticamente los signos y síntomas de RA y se redujo significativamente la necesidad de terapia convencional[18].

Uso de probióticos en acné

Es una enfermedad multifactorial que sufren muchos adolescentes, caracterizada por la hiperqueratosis epidérmica, aumento de producción de sebo, y la inflamación secundaria al crecimiento excesivo de la bacteria *Cutibacterium acnes*[19].

En los últimos años, igual que ha surgido la hipótesis del eje intestino-cerebro, también hay evidencia de que existe un eje intestino-piel, aunque no está claro cómo los probióticos pueden afectar a las propiedades biomecánicas de la piel[19].

Rybak I *et al.*[19] realizaron un estudio simple ciego controlado con placebo en el que 25 participantes (de 19 a 62 años) con acné no quístico y todos sin tratamiento retinoide/antibiótico/hormonal en el mes previo, fueron asignados al azar para tomar placebo durante 4 semanas, seguidas de 4 semanas de suplementación con probióticos basados en esporas *(Bacillus indicus, Bacillus subtilis, Bacillus coagulans, Bacillus licheniformis* y *Bacillus clausii)*. Se recogió muestra de sangre (para determinar ácidos grasos de cadena corta y citoquinas) y heces, fotografías faciales, mediciones de tasa de producción de sebo, de pérdida transepidérmica de agua (TEWL), de hidratación de la piel y evaluaciones del acné al inicio, a las 4 y 8 semanas de estudio. La suplementación con probióticos dio como resultado una tendencia a la baja en la tasa de excreción de sebo facial y un aumento de la TEWL (no significativa estadísticamente). También el recuento de lesiones totales, no inflamatorias e inflamatorias mejoró, disminuyendo significativamente[19].

Por otro lado, Cui H *et al.*[20] proponen una forma novedosa de aplicación de probióticos mediante el uso de una preparación postbiótica tópica, producida por *Lactiplantibacillus plantarum* VHProbi® E15 (fue comprobada *in vitro* su capacidad para inhibir el crecimiento de *C. acnes*), a 22 sujetos mayores de 16 años con acné leve-moderado, 2 veces al día durante 4 semanas. Después de 2 semanas, se observó una mejora estadísticamente significativa en las lesiones de acné, lo que se mantuvo hasta el final del tratamiento. Tras 4 semanas, la TEWL y la producción de sebo también disminuyeron significativamente. Se concluyó que la formulación es segura y bien tolerada[20].

Conclusiones

- El uso de probióticos como tratamiento o medida profiláctica para la mejora de enfermedades es un campo científico con un interés cada vez más creciente.
- Aún hay pocos estudios en niños y adolescentes.
- Hay una gran variabilidad en los tamaños muestrales, edades de inclusión, estandarización de las metodologías de estos, etc.
- Se generalizan estudios con diferente tipo de probiótico usado, dosis y duración de tratamiento. Así como sus asociaciones y de estos con prebióticos.
- Aunque muchos resultados son esperanzadores, no se puede recomendar su uso de forma rutinaria.

Bibliografía

1. Espín Jaime B. Evidencias sobre probióticos en Pediatría. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización en Pediatría 2023. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2023: 33-44.
2. OMS. Salud del adolescente. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1
3. Coronel Rodríguez C, Hernández Hernández A. Probióticos en adolescentes: indicaciones clínicas y evidencia actual. Adolescere 2021; IX(1): 62-75. Disponible en: https://www.adolescere.es/probioticos-en-adolescentes-indicaciones-clinicas-y-evidencia-actual/
4. Elhossiny RM, Elshahawy HH, Mohamed HM, Abdelmageed RI. Assessment of probiotic strain Lactobacillus acidophilus LB supplementation as adjunctive management of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a randomized controlled clinical trial. BMC Psychiatry. 2023; 23(1): 823. https://doi.org/10.1186/s12888-023-05324-4.
5. Pérez-Crespo L, Prats-Uribe A, Tobias A, Duran-Tauleria E, Coronado R, Hervás A, et al. Temporal and geographical variability of prevalence and incidence of autism spectrum disorder diagnoses in children in Catalonia, Spain. Autism Res. 2019; 12(11): 1693-705. https://doi.org/10.1002/aur.2172.
6. Schmitt LM, Smith EG, Pedapati EV, Horn PS, Will M, Lamy M, et al. Results of a phase Ib study of SB-121, an investigational probiotic formulation, a randomized controlled trial in participants with autism

spectrum disorder. Sci Rep. 2023; 13(1): 5192. https://doi.org/10.1038/s41598-023-30909-0.

7. Amat-Bou M, Garcia-Ribera S, Climent E, Piquer-Garcia I, Corripio R, Sanchez Infantes D, et al. Effects of Bifidobacterium animalis subsp. Lactis (BPL1) supplementation in children and adolescents with prader–Willi syndrome: A randomized crossover trial. Nutrients. 2020; 12(10): 3123. https://doi.org/10.3390/nu12103123.
8. Basso M, Johnstone N, Knytl P, Nauta A, Groeneveld A, Cohen Kadosh K. A systematic review of psychobiotic interventions in children and adolescents to enhance cognitive functioning and emotional behavior. Nutrients. 2022; 14(3): 614. https://doi.org/10.3390/nu14030614.
9. Atazadegan MA, Heidari-Beni M, Entezari MH, Sharifianjazi F, Kelishadi R. Effects of synbiotic supplementation on anthropometric indices and body composition in overweight or obese children and adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. World J Pediatr. 2023; 19(4): 356-65. https://doi.org/10.1007/s12519-022-00664-9.
10. Gkiourtzis N, Kalopitas G, Vadarlis A, Bakaloudi DR, Dionysopoulos G, Karanika E, et al. The benefit of probiotics in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A meta analysis of randomized control trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2022; 75(3): e31-7. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003537.
11. Ballini A, Gnoni A, De Vito D, Dipalma G, Cantore S, Gargiulo IC, et al. Effect of probiotics on the occurrence of nutrition absorption capacities in healthy children: a randomized double-blinded placebo-controlled pilot study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019; 23(19): 8645-57. https://doi.org/10.26355/eurrev_201910_19182.
12. López Pequeño J, Brincau García FJ, Núñez Carretero C, Oujo Álamo EJ, Álvarez Calatayud G. Evidencia actual de la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adolescentes. An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2022; 3(1): 9-15.
13. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: Position paper of the ESPGHAN special interest Group on Gut Microbiota and Modifications. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023; 76(2): 232-47. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003633.
14. Gomes DOVS, de Morais MB. Gut microbiota and the use of probiotics in constipation in children and adolescents: Systematic review. Rev Paul Pediatr. 2020; 38: e2018123. https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018123.
15. Wegh CAM, Baaleman DF, Tabbers MM, Smidt H, Benninga MA. Nonpharmacologic treatment for children with functional constipation: A systematic review and meta-analysis. J Pediatr. 2022; 240: 136-49.e5. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.09.010.
16. Bianchini S, Orabona C, Camilloni B, Berioli MG, Argentiero A, Matino D, et al. Effects of probiotic administration on immune responses of children and adolescents with type 1 diabetes to a quadrivalent inactivated influenza vaccine. Hum Vaccin Immunother. 2020; 16(1): 86-94. https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1633877.
17. Fortes PM, Teles Filho RV, Azevêdo LHS de, Queiroz VCJ, Costa PSS da. Inflammatory cytokines and lipid profile in children and adolescents with nephrotic syndrome receiving L. Plantarum: a randomized, controlled feasibility trial. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020; 66(11): 1487-92. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.11.1487.
18. Anania C, Di Marino VP, Olivero F, De Canditiis D, Brindisi G, Iannilli F, et al. Treatment with a probiotic mixture containing Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB12 and Enterococcus faecium L3 for the prevention of allergic rhinitis symptoms in children: A randomized controlled trial. Nutrients. 2021; 13(4): 1315. https://doi.org/10.3390/nu13041315.
19. Rybak I, Haas K, Dhaliwal S, Burney W, Pourang A, Sandhu S, et al. Prospective placebo-controlled assessment of spore-based probiotic supplementation on sebum production, skin barrier function, and acne. J Clin Med. 2023; 12(3): 895. https://doi.org/10.3390/jcm12030895.
20. Cui H, Guo C, Wang Q, Feng C, Duan Z. A pilot study on the efficacy of topical lotion containing anti-acne postbiotic in subjects with mild -to -moderate acne. Front Med (Lausanne). 2022; 9: 1064460. http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.1064460.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Empleo de probióticos en la población infantil. SIAMPyP

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Uso de preparados probióticos por los pediatras de LATAM

Rodrigo Vázquez Frias

Gastroenterólogo y Nutriólogo pediatra del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Maestría en microbiota, probióticos y prebióticos, Universidad Europea. Profesor de Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de México. Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN). Presidente Sociedad Mexicana de Microbiota (SOMEMI).

Correspondencia: rovaf@yahoo.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):167-169

Resumen

Los probióticos han sido herramientas terapéuticas que se han utilizado en Latinoamérica desde hace un par de décadas de forma mucho más extendida. La inmensa mayoría de las ocasiones como tratamiento adyuvante de la enfermedad diarreica aguda. A pesar de que desde 2001 ya se había establecido la definición actualmente aceptada de probiótico por parte de una comisión de expertos internacionales convocados de forma conjunta por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1], aun es un término que no termina por estar bien consolidado dentro de la comunidad médica. Los probióticos son microorganismos vivos que, administrado en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped[2]. El interés científico en los probióticos ha ido en aumento, debido a los conocimientos sobre la microbiota intestinal y como esta impacta y participa de forma muy activa en la salud y en la enfermedad, pero sobre todo debido al crecimiento en la venta y prescripción de los probióticos.

Actualmente, los probióticos están disponibles como alimentos funcionales o suplementos, y como medicamentos; es decir, estan presentes una gran variedad de productos comerciales de tipo alimentario (fórmulas infantiles, yogures, cápsulas, alimentos); o bien, de forma aislada, en diferentes presentaciones (tabletas, sobres, ampolletas, etc.) con dosis y composiciones microbianas variables que hacen difícil la elección de un probiótico en la práctica clínica[3].

Existen numerosos ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metanalisis que han servido para conformar diversas guías de práctica clínica, con rigurosidad y criterios de incorporación de evidencia diferentes[4-7].

Existen muy pocos estudios sobre el patrón de prescripción y el uso clínico de los probióticos en Latinoamerica. Un estudio realizado en 2015, por parte de la Asociación Mexicana de Gastroenterología a sus miembros, consituidos por 697 profesionales de la salud de atención principalmente a población adulta, tanto gastroenterologos como nutricionistas/nutriólogos, y muy pocos gastroenterólogos pediatras (n= 31), con actividad clínica en practica institucional y práctica privada, quienes contestaron la encuesta de forma voluntaria, anónima y sin remuneración, muestra el patrón de prescripción de ese momento[3]. Del total, 211 de los gastroenterólogos (64,92%) y 245 de los nutriólogos (76,08%) (P 0,002), conocía la definición de probióticos según OMS/FAO. El 56,5% de los gastroenterólogos y el 35,5% de los nutriólogos recomendaban el uso de probióticos porque consideran que son efectivos en el tratamiento de enfermedades. El 39% de los nutriólogos y el 21,5% de los gastroenterólogos consideraban que los probióticos eran necesarios para mantener un buen estado de salud. Más del 97% de los encuestados están total o parcialmente de acuerdo en el uso de los probióticos para el manejo de síntomas o enfermedades gastrointestinales. Más del 80% de los encuestados de ambos grupos consideraron a los probióticos útiles para el tratamiento de la enfermedad diarreica aguda, diarrea asociada a antibióticos y algunos

casos de trastornos de la interacción intestino cerebro como el síndrome de intestino irritable. Sin embargo, no los consideraron útiles en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal, (ya sea la colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o pouchitis), enteritis por radiación, enterocolitis necrosante ni en el cólico del lactante. La mayoría de los gastroenterólogos recomiendan los probióticos para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa por *Clostridioides difficile*. El 83,49% de los nutriólogos y el 65,01% de los gastroenterólogos recomiendan los probióticos para el tratamiento del estreñimiento crónico. En el mismo estudio se menciona que la cepa es la característica más importante considerada para prescribir un probiótico por menos de la mitad de los gastroenterólogos (44,33%) y solo un tercio de los nutriólogos (34,30%). De todos los preparados o presentaciones de probióticos que estaban disponibles en México en ese momento, menos de la mitad de los encuestados tenían conocimiento de la cepa del producto comercial. Más del 97% de los encuestados de ambos grupos estaban total o parcialmente de acuerdo en que los probióticos son seguros y no confieren riesgos a la salud. En cuanto a las razones por las cuales referían que no recomendaban probióticos era el costo o porque considerab an que la evidencia es insuficiente para apoyar su uso. Más de la mitad de los encuestados referían el consumo personal de probióticos. Lo anterior refleja de forma importante el gran desconocimiento sobre el ámbito de los probióticos y probablemente un patrón de prescripción dictado más por la publicidad.

De forma reciente realizamos un estudio observacional, descriptivo, transversal, tipo encuesta realizado a principios del 2023 en el Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), institución que atiende pacientes de tercer nivel que no cuentan con asistencia social y que requieren de atención pediátrica especializada. Se diseñó un cuestionario el cual fue sometido a validez de constructo y que fue contestado de forma personal por profesionales de la salud, incluidos médicos pediatras en formación, médicos pediatras adscritos al hospital, así como a licenciados en Nutrición que laboran dentro del hospital[8]. Durante marzo de 2022 a febrero de 2023 se entrevistaron a 126 profesionales de la salud, de los cuales 39,7% fueron residentes de pediatría, 28,6% residentes de subespecialidad, 19,8% médicos adscritos, 4,8% jefes de servicio/departamento, 4% residentes de Nutrición y 3,2% residentes de alta especialidad. Del total de encuestados, poco más del 80% había prescrito probióticos en el último año. En cuanto a que tan frecuentemente los prescriben cerca del 12% los prescriben diario, una cuarta parte los prescriben al menos una vez por semana, una tercera parte los prescriben una vez por mes y una cuarta parte los prescribe al menos una vez al año. Fue de llamar la atención que a pesar de la aparente alta prescripción, solo un poco más de la mitad manifestaron sentirse cómodos con la prescripción de la misma; es decir, existe aun cierto escepticisimo sobre la eficacia y la confianza de la intervención terapéutica prescrita. Al respecto de la característica a tomar en cuenta para decidir el uso de probióticos la más referida por los participantes es la especificidad de la cepa para el síntoma y/o enfermedad en un 70,6%; disponibilidad y precio accesible en un 19%, contenido de mayor variedad de cepas 7,9%.

En este mismo estudio se interrogó sobre aspectos de conocimientos y actualización en terminología y usos de herramientas bióticas. Poco más del 40% manifestaron haber recibido algún tipo de actualización en el tema de probióticos durante los últimos 6 meses; 21,4% se actualizaron por última vez en el transcurso de 6 meses a 1 año, 16,7% en el último mes y 17,5% hace más de un año. El concepto de probiótico fue correctamente identificado por sólo 71,4% de los participantes; 54,7% conoce la definición de prebiótico y postbiótico respectivamente y 53,9% la de sinbiótico. El 93,7% manifestó que tiene certeza sobre la seguridad de los probióticos. El 60,3% de los profesionales de la salud que participaron identificó relación entre el inmunocompromiso, la prematuridad y pacientes oncológicos con el potencial riesgo de septicemia asociado al uso de probióticos; mientras que el 8,7% refirió desconocimiento sobre lo previamente descrito. En cuanto a las cepas probióticas más prescritas en los últimos 3 meses estuvieron *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG (LGG), *Saccharomyces (S) boulardii, Lacticaseibacillus rhamnosus, Limosilactobacillus reuteri* y *Bacillus clausii;* o bien, marcas comerciales de estas. Con lo anterior se muestra que la prescripción de probióticos es frecuente por parte de los profesionales de la salud del hospital; sin embargo el conocimiento de las indicaciones, riesgos, duración de tratamiento y cepas probióticas, requieren de ser profundizadas, ya que los patrones de uso no se correlacionan del todo con las recomendaciones publicadas para el uso de probióticos basados en la evidencia científica, encontrando algunas inconsistencias principalmente respecto a la selección de cepas probióticas y a la duración del tratamiento en padecimientos específicos; esto es de particularidad importancia puesto que se disponen de nuevas investigaciones clínicas sobre la eficacia de los probióticos.

Resultados similares suceden en otros lugares de América Latina. Un estudio realizado con profesionales de la salud de la ciudad de Buenos Aires, Argentina, cuyo objetivo fue evaluar los conocimientos, actitudes y prácticas de los médicos sobre los probióticos en dos periodos de tiempo (2012 y 2017) mostró que la mayoría de los médicos se sienten bien informados acerca de los probióticos con un alto nivel de confianza en su seguridad y que más del 70% recomienda probióticos para sus familiares o a ellos mismos[9]. Reconocieron que la falta de información es un obstáculo clave para no recetar probióticos a pesar de que más del 80% leyó al menos 1 artículo al año relacionado con los probióticos.

Otra estudio realizado por el grupo de Young LASPGHAN de la Sociedad Latinoamericana de Gastroentero-

logía, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN; por sus siglas en inglés), realizado a 218 gastropediatras de América Latina mostró que el 95% de los profesionales refieren que han comprobado beneficios clínicos con el uso de probióticos[10]. La encuesta mostró que el 93,5% habitualmente utilizan probióticos; de estos, el 93,6% lo utiliza en diarrea asociada a antibióticos; el 80,3% en diarrea aguda; el 79,9% en cólico del lactante, 62,2% en sobrecrecimiento bacteriano, 45,1% en dolor abdominal funcional, 40,6% en alergia a proteína de leche de vaca. En cuanto a la cepa de uso para la diarrea aguda refieren que utilizan *S. boulardii* el 75% y LGG el 63,7%; por su parte, para la diarrea asociada a antibióticos: *S. boulardii* el 72% y LGG el 54,9%; para cólico del lactante: *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 el 75%.

A pesar de esta información, aún falta mucho por documentar sobre la verdadera tasa y motivadores de prescripción de bióticos y especificamente de probióticos en la región de latinoamerica. Es necesario diseñar un instrumento de recolección de información o estudio de vida real sobre los motivadores al respecto para poder contar con información útil al respecto. Es necesario actualizar las guías latinoamericanas sobre el mejor uso de los bióticos.

Bibliografía

1. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. WHO; 2001.
2. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. Probiotics and prebiotics. WGO Practice Guideline. 2017: 1-35.
3. Valdovinos-García LR, Abreu AT, Valdovinos-Díaz MA. Probiotic use in clinical practice: Results of a national survey of gastroenterologists and nutritionists. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2019; 84(3): 303-9.
4. 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. WGO; 2023. Disponible en: www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html.
5. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: Position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023; 76(2): 232-47.
6. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, et al. AGA Clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2020; 159(2): 697-705.
7. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. Paediatr Drugs. 2015; 17(3): 199-216.
8. López-Zavaleta MJ, Vázquez-Frias R. Evaluación del conocimiento sobre el uso de probióticos en un hospital pediátrico de atención de tercer nivel en México. An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023; 4(2): 208-12.
9. Boggio-Marzet C. Cambios sobre el nivel de conocimiento y prácticas acerca de los probioticos entre médicos argentinos en los últimos 5 años. Ann Nutr Metab. 2019; 74(Suppl 1): 1-31.
10. Verdi F, Ercoli P, Mortarini MA, Menéndez L, Higuera M, Guisande A, et al. Uso de probióticos en la práctica clínica de gastroenterólogos pediatras en Latinoamérica, España y Portugal. Lat Am J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2022; 1(Supl.1): 13.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Nuevos retos en investigación sobre probióticos y alimentos funcionales

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Avances en la investigación en alimentos funcionales y prebióticos

F. Javier Moreno

Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación. CIAL (CSIC-UAM). Madrid.

Correspondencia: javier.moreno@csic.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):170-171

Resumen

El concepto y diseño de prebióticos ha ido evolucionando con el paso del tiempo a medida que se ha ido incrementado el conocimiento sobre la composición y funcionalidad del microbioma intestinal. Mientras que el foco se puso inicialmente sobre un grupo reducido de especies bacterianas (*i.e.,* lactobacilos y bifidobacterias) y los sustratos que promueven su crecimiento (prebióticos clásicos como los β-GOS y FOS), el interés se ha ido trasladando hacia otros grupos bacterianos menos explorados pero que han sido asociados a estados saludables (e.g., *Roseburia, Blautia, Akkermansia muciniphila, Faecalibacterium prausnitzii).* Este escenario muestra la necesidad de desarrollar nuevos prebióticos que estimulen el crecimiento de ciertos grupos bacterianos de forma específica. Gracias al desarrollo de herramientas bioinformáticas dirigidas a elucidar la funcionalidad del microbioma intestinal es posible extraer información útil de los genomas bacterianos secuenciados (Pasolli *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2021). Entre esta información se encuentra la reconstrucción de rutas metabólicas que pueden ayudar a conocer los requerimientos metabólicos de determinadas bacterias intestinales (Heinken *et al.*, 2023).

Para el desarrollo de nuevos sustratos prebióticos, por un lado, se está explorando la identificación de nuevas fuentes, haciendo especial hincapié en la posible utilidad de subproductos agroalimentarios derivados de procesos industriales. Esta estrategia está en consonancia con la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible que entre sus diferentes objetivos plantea la sostenibilidad medioambiental que pretende abordar el crecimiento de las tendencias negativas, como el cambio climático, la pérdida de biodiversidad o el consumo mundial excesivo de recursos. Entre ellos, un importante objetivo medioambiental es la transición hacia una economía circular mediante la reducción de los residuos alimentarios en la producción, la transformación, la fabricación o la distribución de alimentos, por lo que la valorización de ciertos residuos como fuentes eficaces y naturales de sustratos prebióticos contribuiría a dicho objetivo. En este contexto, determinados vegetales o algas han mostrado ser fuentes alternativas para la obtención de poli- y oligosacáridos con propiedades físico-químicas, bioactivas y fermentativas singulares (Ferreira-Lazarte *et al.*, 2018; Sabater *et al.*, 2021a; Sabater *et al.*, 2021b; Calvete-Torre *et al.*, 2022; Feuzing *et al.*, 2022; Gouda *et al.*, 2022; Calvete-Torre *et al.*, 2023).

Por otro lado, en los últimos años se han conseguido avances significativos en el diseño biosintético de nuevos carbohidratos no digeribles con propiedades prebióticas específicas. Entre ellos cabe destacar la producción eficaz de diversos oligosacáridos de la leche humana por fermentación de precisión que ha permitido la producción a gran escala de una amplia variedad de estructuras para su inclusión, por ejemplo, en fórmulas infantiles (Xu & Townsend, 2021; EFSA NDA Panel, 2023). Asimismo, diferentes iniciativas en curso financiadas por la Unión Europea[1,2] están investigando

1 https://www.domino-euproject.eu/
2 https://fermentedfoods.eu/

el desarrollo de nuevos alimentos fermentados, en los que la actividad de los microorganismos genere metabolitos como determinados oligosacáridos prebióticos que promuevan un microbioma intestinal saludable. En cuanto a la síntesis enzimática racional y dirigida de nuevos sustratos prebióticos, una de las principales limitaciones que existían hasta el momento era el bajo número disponible de estructuras tridimensionales (3-D) caracterizadas de carbohidrasas con capacidad sintética (Liu *et al.*, 2019). Sin embargo, gracias a la alta precisión de sistemas computacionales de predicción de estructuras 3-D de proteínas desarrollados recientemente, como el AlphaFold (Jumper *et al.*, 2021; Varadi *et al.*, 2022), se abre un abanico enorme de posibilidades basadas en la obtención de estructuras 3-D *in silico* fiables para enzimas de interés y, de este modo, poder predecir su mecanismo catalítico y el potencial de su capacidad sintética en cuanto a especificidad de sustrato para lograr el diseño racional de nuevos carbohidratos no digeribles dirigidos al crecimiento selectivo de bacterias intestinales específicas beneficiosas para la salud.

En resumen, avances en: *i)* el conocimiento de los genomas microbianos y sus requerimientos metabólicos, *ii)* la identificación de nuevas fuentes agro-alimentarias, y *iii)* determinados procesos biotecnológicos, contribuirán a la producción dirigida y racional de nuevos sustratos prebióticos que podrían incorporarse en nuevas terapias para la modulación del microbioma intestinal con efectos diferentes al clásico poder bifidogénico ejercido por los carbohidratos prebióticos convencionales.

Bibliografía

- Calvete-Torre I, Sabater C, Antón MJ, Moreno FJ, Riestra S, Margolles A, Ruiz L. Prebiotic potential of apple pomace and pectins from different apple varieties: modulatory effects on key target commensal microbial populations. Food Hydrocoll. 2022; 133: 107958. doi: 10.1016/j.foodhyd.2022.107958.
- Calvete-Torre I, Sabater C, Montilla A, Moreno FJ, Riestra S, Margolles A, Ruiz L. Physicochemical characterization and microbiota modulatory potential of brewer's spent grain and arabinoxylan-derived fractions: a valorization study. LWT - Food Sci Technol. 2023;185:115107. doi: 10.1016/j.lwt.2023.115107.
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA); Turck D, Bohn T, Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Maciuk A, et al. Safety of 2'-fucosyllactose (2'-FL) produced by a derivative strain (Escherichia coli SGR5) of E. coli W (ATCC 9637) as a novel food pursuant to regulation (EU) 2015/2283. EFSA J. 2023; 21(11): e08333. doi: 10.2903/j.efsa.2023.8333.
- Ferreira-Lazarte A, Kachrimanidou V, Villamiel M, Rastall RA, Moreno FJ. In vitro fermentation properties of pectins and enzymatic-modified pectins obtained from different renewable bioresources. Carbohydr Polym. 2018; 199: 482-91. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.07.041.
- Feuzing F, Mbakidi JP, Marchal L, Bouquillon S, Leroy E. A review of paramylon processing routes from microalga biomass to non-derivatized and chemically modified products. Carbohydr Polym. 2022; 288: 119181. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119181.
- Gouda M, Tadda MA, Zhao Y, Farmanullah F, Chu B, Li X, He Y. Microalgae bioactive carbohydrates as a novel sustainable and eco-friendly source of prebiotics: Emerging health functionality and recent technologies for extraction and detection. Front Nutr. 2022; 9: 806692. doi: 10.3389/fnut.2022.806692.
- Heinken A, Hertel J, Acharya G, Ravcheev DA, Nyga M, Okpala OE, et al. Genome-scale metabolic reconstruction of 7,302 human microorganisms for personalized medicine. Nat Biotechnol. 2023; 41(9): 1320-31. doi: 10.1038/s41587-022-01628-0.
- Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. Nature. 2021; 596(7873): 583-9. doi: 10.1038/s41586-021-03819-2.
- Liu Q, Xun G, Feng Y. The state-of-the-art strategies of protein engineering for enzyme stabilization. Biotechnol Adv. 2019; 37(4): 530-7. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.10.011.
- Pasolli E, Asnicar F, Manara S, Zolfo M, Karcher N, Armanini F, et al. Extensive unexplored human microbiome diversity revealed by over 150,000 genomes from metagenomes spanning age, geography, and lifestyle. Cell. 2019; 176(3): 649-62.e20. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.001.
- Sabater C, Blanco-Doval A, Margolles A, Corzo N, Montilla A. Artichoke pectic oligosaccharide characterisation and virtual screening of prebiotic properties using in silico colonic fermentation. Carbohydr Polym. 2021a; 255: 117367. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117367.
- Sabater C, Calvete-Torre I, Villamiel M, Moreno FJ, Margolles A, Ruiz L. Vegetable waste and by-products to feed a healthy gut microbiota: current evidence, machine learning and computational tools to design novel microbiome-targeted foods. Trends Food Sci Technol. 2021b; 118: 399-417. doi: 10.1016/j.tifs.2021.10.002.
- Varadi M, Anyango S, Deshpande M, Nair S, Natassia C, Yordanova G, et al. AlphaFold Protein Structure Database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. Nucleic Acids Res. 2022; 50(D1) :D439-44. doi: 10.1093/nar/gkab1061.
- Xu LL, Townsend SD. Synthesis as an expanding resource in human milk science. J Am Chem Soc. 2021; 143(30): 11277-90. doi: 10.1021/jacs.1c05599.
- Yang C, Chowdhury D, Zhang Z, Cheung WK, Lu A, Bian Z, Zhang L. A review of computational tools for generating metagenome-assembled genomes from metagenomic sequencing data. Comput Struct Biotechnol J. 2021; 19: 6301-14. doi: 10.1016/j.csbj.2021.11.028.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Nuevos retos en investigación sobre probióticos y alimentos funcionales

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Influencia de los alimentos fermentados en la microbiota

Esther Nova, Ligia Esperanza Díaz, Ascensión Marcos

Grupo de Inmunonutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid.

Correspondencia: A. Marcos (amarcos@ictan.csic.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):172-176

Definición de fermentación

Los alimentos fermentados se definen generalmente como aquellos alimentos o bebidas elaborados a través del crecimiento microbiano controlado y las interacciones que tienen lugar entre los nutrientes, componentes bioactivos y los microorganismos, en las que la participación enzimática es primordial. El proceso de la fermentación en los alimentos y las bebidas es una condición básica de la dieta de los seres humanos desde tiempos inmemoriales en todas las civilizaciones (Şanlier *et al.*, 2017; Dimidi *et al.*, 2019).

La fermentación puede considerarse como un método biológico de conservación de alimentos. Por este motivo, los alimentos fermentados tienen un menor riesgo de contaminación, ya que se enriquecen con productos finales antimicrobianos. De hecho, la clasificación de los procesos de fermentación de los alimentos se realiza a través de los metabolitos y microorganismos primarios involucrados, tales como alcohol y dióxido de carbono (levadura), ácido acético (*Acetobacter*), ácido láctico (bacterias ácido lácticas [BAL] pertenecientes a géneros como *Leuconostoc*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*), ácido propiónico (*Propionibacterium freudenreichii*) y amoníaco y ácidos grasos (*Bacillus*, mohos) (Marco *et al.*, 2017).

Las ventajas de los alimentos fermentados también incluyen los nuevos y deseables sabores y texturas que son completamente diferentes a los presentes en los materiales de partida. Por ello, los beneficios que se encuentran en la fermentación son específicos para cada tipo de alimento. Existe una serie de mecanismos que tienen lugar para que exista un efecto de los alimentos fermentados sobre la salud, incluyendo un efecto probiótico potencial de sus microorganismos constituyentes, la producción de péptidos bioactivos derivados de la fermentación, aminas biógenas, y la conversión de compuestos fenólicos en compuestos biológicamente activos, así como la reducción de antinutrientes. Las fermentaciones también se pueden describir en función de la matriz o del sustrato alimentario en el que se realizan, incluyendo carnes y pescados, lácteos, verduras, legumbres (soja), cereales, raíces con almidón y frutas. Las materias primas que contienen altas concentraciones de monosacáridos y disacáridos, o en algunos casos almidón, son fermentadas por levaduras o bacterias lácticas (Dimidi *et al.*, 2019).

Como resultado de la multitud de combinaciones de alimentos y microorganismos, hay miles de tipos diferentes de alimentos y bebidas fermentados. Una gran parte de estos productos es consumida por casi todas las culturas a nivel mundial. A pesar de su larga historia, popularidad e importancia culinaria, la aceleración e industrialización de la producción de alimentos durante el siglo pasado ha reducido la diversidad de alimentos fermentados, fundamentalmente en Occidente. Sin embargo, en la actualidad los alimentos fermentados están recuperando nuevamente una gran popularidad como parte de las dietas occidentales que enfatizan los procesos artesanales. Una de las razones del incremento en su interés por su alto potencial para promover la salud, es que los alimentos fermentados tradicionales forman un conjunto de ecosistemas que se caracterizan por ser diversos pero estables. Así, se ha sugerido incluso la importancia de

incluir los alimentos fermentados como parte de las recomendaciones dietéticas nacionales (Leeuwendaal *et al.*, 2022).

Las fermentaciones tradicionales de alimentos son en principio muy simples, ya que generalmente requieren muy pocos ingredientes y una preparación y procesamiento mínimos. Aunque algunas fermentaciones contienen solo unos pocos taxones dominantes, las diferencias de cepas y la dinámica de la población durante el procesamiento pueden ser notablemente complejas. En algunos alimentos, incluso pequeñas alteraciones en la diversidad o el número de especies pueden dar lugar a productos alimenticios significativamente diferentes y variaciones en la calidad y las propiedades organolépticas (Rizo *et al.*, 2020).

Durante la fermentación, la actividad enzimática de la materia prima y la actividad metabólica de los microorganismos puede cambiar las propiedades nutritivas y bioactivas de las matrices alimentarias de una manera que tiene consecuencias beneficiosas para la salud humana. Por ejemplo, la mayoría de los quesos suelen ser bien tolerados por las personas intolerantes a la lactosa porque parte de la lactosa originalmente en la leche se fermenta y la lactosa restante se separa en la fracción de suero durante la producción de queso. Lo mismo sucede con el yogur, que se obtiene de la fermentación de la leche por microorganismos específicos (*Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*), resultando un producto muy diferente, altamente nutritivo, sabroso y fácil de digerir (Harper *et al.*, 2022).

Interacción dieta-microbiota

Cada vez hay más pruebas de que la dieta influye en la composición de la microbiota intestinal, la funcionalidad del sistema inmune, y por ende, sobre la salud del individuo. Hay que tener en cuenta los factores involucrados en la dieta, como son los propios alimentos que se ingieren, de los que se deriva el equilibrio de los macronutrientes, el aporte de micronutrientes y los compuestos bioactivos, y el patrón de alimentación, en cuanto a la cantidad y frecuencia de las ingestas, definiendo ciclos de alimentación/ayuno. Todos estos factores afectan a la composición de la comunidad microbiana intestinal, aportando metabolitos que influyen en la fisiología, la bioquímica y el metabolismo del huésped, y en consecuencia en la homeostasis intestinal a través de su impacto en el ecosistema (Redondo *et al.*, 2018).

Del mismo modo, los ingredientes y aditivos prebióticos y probióticos en los alimentos, así como el grado de procesamiento de los alimentos tiene consecuencias sobre la microbiota intestinal, el sistema inmune y la respuesta metabólica del huésped (Roberfroid *et al.*, 2010; Álvarez *et al.* 2021).

A pesar de la amplia evidencia científica que respalda la relación entre los factores dietéticos y la composición y la función de los microorganismos a nivel intestinal, los mecanismos subyacentes y su posible impacto distan mucho de estar claros. Hay una gran falta de estudios longitudinales bien diseñados realizados en grupos de población, cuyos patrones alimentarios pueden ser particularmente relevantes para la salud del futuro (Redondo *et al.*, 2020).

Por todo ello, el hecho de tener un mayor conocimiento sobre todos estos aspectos, ayudará a proporcionar una base sólida para llevar a cabo intervenciones nutricionales personalizadas dirigidas con el fin de evitar posibles disbiosis y contribuir a la prevención de las principales enfermedades crónico-degenerativas, cada vez más prevalentes en las sociedades industrializadas.

La cerveza como alimento fermentado

Según el artículo 3 del BOE de 2016 (https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2016-11952) la cerveza es el "alimento resultante de la fermentación, mediante levaduras seleccionadas, de un mosto cervecero elaborado a partir de materias primas naturales", según la define el Real Decreto 678/2016 de la Norma de calidad de la cerveza y de las bebidas de malta. La cerveza es una bebida alcohólica, no destilada, de sabor amargo, que se fabrica con granos de cebada germinados u otros cereales cuyo almidón se fermenta en agua con levadura (principalmente *Saccharomyces cerevisiae* o *Saccharomyces pastorianus*) y se aromatiza a menudo con lúpulo. Contiene una baja cantidad de alcohol que en general se encuentra entre 0 y 6% de alcohol, y se ha consumido comúnmente durante miles de años en todo el mundo. En los países europeos situados en la cuenca mediterránea, las bebidas fermentadas como la cerveza ocupan un lugar clave en la dieta mediterránea, declarada en 2010 como Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad por la UNESCO (https://ich.unesco.org/es/RL/la-dieta-mediterranea-00884). (Fig. 1).

No es de extrañar por lo tanto que la investigación sobre las propiedades de la cerveza y los aspectos nutricionales, fisiológicos y psicosociales de su consumo (moderado o excesivo) adquiera un gran interés (Marcos *et al.* 2015; Redondo *et al.*, 2018; Calleja *et al.*, 2022).

La cerveza es una fuente de fibra dietética, compuesta principalmente por β-glucanos de cebada y arabinoxilo-oligosacáridos (AXOS) (Reid *et al.*, 2022), y también contiene cantidades de estos combinados con polifenoles en los llamados polifenoles no extraíbles (Díaz-Rubio y Saura-Calixto, 2009; González-Zancada *et al.*, 2020).

El suministro de estos sustratos no digeribles a las comunidades vivas en el tracto gastrointestinal permite una potencial modulación del ecosistema. Podría esperarse un efecto prebiótico, ya que son sustratos fermentables por las bacterias del colon. Además, algunas cervezas (cervezas artesanales) tienen microorganismos vivos (bacterias y hongos) que también pueden influir en la microbiota. Algunos de los principales microorganismos que se encuentran en la cerveza pertenecen a las bacterias lácticas (lactobacilos y los géneros *Lactococcus* y *Pediococcus*) y *Sachamomyces* spp. La presencia de bacterias y levaduras vivas se asocia a las cervezas artesanales, que no

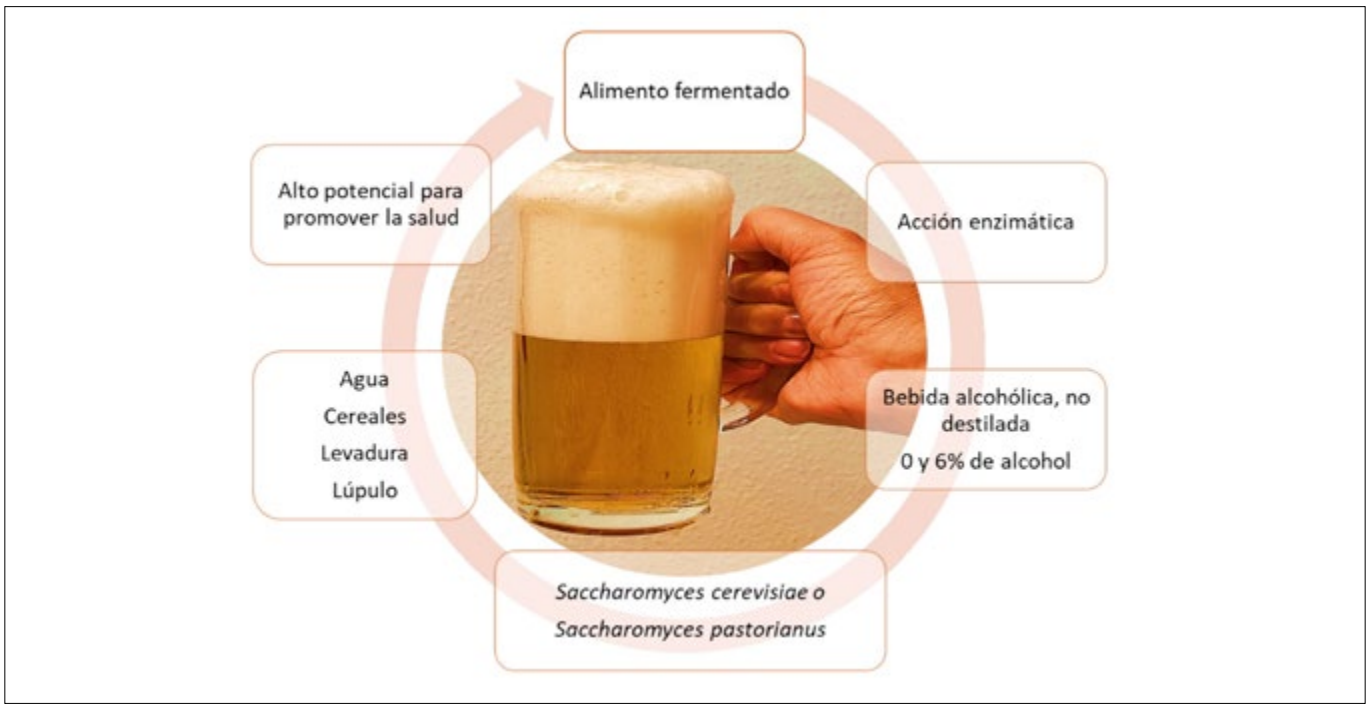


Figura 1. La cerveza como alimento fermentado.

están pasteurizadas. Como parte de la innovación en la elaboración de cerveza se está considerando el enriquecimiento de la cerveza con levaduras vivas o bacterias lácticas probióticas para aumentar el contenido de componentes funcionales, la capacidad antioxidante, etc. (Cecarini *et al.*, 2022).

Los polifenoles de la cerveza tienen propiedades bioactivas, como la actividad antioxidante, antiproliferativa y estrogénica, las cuales son facilitadas o activadas por la microbiota del huésped. Así, es sabido que la microbiota aumenta la biodisponibilidad de los polifenoles, haciéndolos absorbibles y también convierte algunos, como el isoxantohumol, en productos prenilados que pueden ser potentes estrógenos o antiproliferativos en líneas celulares, como es el caso de la prenil naringenina (Pohjanvirta *et al.,* 2022). Por otro lado, los polifenoles favorecen la eubiosis, o microbiota «normal», sana, resultando en una compleja interacción bidireccional (Martínez-Montoro *et al.*, 2022).

Un estudio aleatorizado realizado por Hernández-Quiroz y col. (2020), estudió a sujetos que recibieron 335 mL de cerveza con alcohol o sin alcohol en grupos paralelos y solo los sujetos del segundo grupo mostraron efectos positivos, a saber, un aumento de la alfa-diversidad, una mejora de la población de Bacteroidetes a expensas de Firmicutes y una mejora en el control glucémico y la función de las células beta-pancreáticas, la cual no se produjo en el grupo de cerveza con alcohol.

En otro estudio, Martínez-Montoro y col. (2020) encontraron grandes cambios en la microbiota de sujetos que consumieron tres tipos de cerveza (33 cL al día) con diferente contenido en polifenoles (negra, lager y sin alcohol) en períodos de 2 semanas. El cambio más relevante fue un aumento de la abundancia de *Streptococcaceae* y *Streptococcus* tras el consumo de cerveza negra, si bien estos cambios solo fueron significativos en sujetos con síndrome metabólico. Los autores de este estudio atribuyeron una cierta mejora metabólica y de la microbiota en estos sujetos a los polifenoles antioxidantes de la cerveza y descartaron el alcohol como causante de los mismos porque la cerveza lager, con una cantidad de alcohol similar a la negra, no produjo los mismos resultados.

El contenido de polisacáridos no amiláceos, tanto en la cerveza clásica como en la baja en alcohol/sin alcohol oscila entre 0,5 y 4,0 g/L y están compuestos predominantemente de arabinoxilanos y β-glucanos. Estos podrían suponer una contribución a tener en cuenta a la ingesta diaria de fibra soluble, que resulta especialmente considerable en las cervezas de trigo (Reid *et al.*, 2022).

Diferentes estudios realizados con AXOS derivados del trigo o sustratos a base de malta en fermentación en simuladores o en experimentos de alimentación animal han demostrado la capacidad de estas fibras para modular la microbiota. En un experimento realizado con ratas alimentadas con ingredientes a base de malta o sus extractos, se observó un aumento de lactobacilos y del género *Blautia* cuando las ratas habían sido suplementadas con un extracto de β-glucano (Teixeira *et al.*, 2018). También se ha observado un aumento

del género *Blautia*, productor de acetato, en la microbiota intestinal de consumidores de cerveza en dosis moderadas (González-Zancada *et al.*, 2020).

Las melanoidinas son importantes antioxidantes que contribuyen al color, aroma y sabor de la cerveza y que parecen ser utilizadas por algunas bacterias en el intestino. La estructura de las melanoidinas es muy diferente en función de la materia prima y de los procesos de fabricación (Maldonado *et al.*, 2023). En la cerveza, la cantidad de melanoidinas es baja en comparación con otras fuentes de alimentos como el café y los productos de panadería. Como regla general, su solubilidad y biodisponibilidad es baja, pero algunos estudios han demostrado que las melanoidinas exhiben propiedades antioxidantes, antimicrobianas, antihipertensivas, antialérgicas y prebióticas (Rufián-Henares y Morales, 2007). Su baja digestibilidad las convierte en un residuo que llega al colon, donde estarían disponibles para la fermentación por parte de la microbiota intestinal, lo que explica el potencial prebiótico y la posible influencia sobre procesos del sistema inmunológico (Marhuenda *et al.*, 2021). La cantidad es mayor en la cerveza negra que en la cerveza rubia y sin alcohol (Martínez-Montoro *et al.*, 2022).

Conclusión

Los alimentos y bebidas fermentados son cada vez más conocidos por sus propiedades que van mucho más allá de la mera conservación y los atributos sensoriales. Todos ellos han sido una parte importante de la alimentación de la Dieta Mediterránea a través de los siglos. Hay una gran evidencia científica del papel determinante del microbioma sobre la salud física y mental del ser humano. De ahí, la necesidad de comprender las funciones de los microorganismos y los productos celulares que ingresan al tracto gastrointestinal a través de los alimentos y las bebidas. Siendo la cerveza un alimento fermentado, es de gran interés el estudio de sus compuestos integrantes para averiguar su acción sobre la microbiota y hasta qué punto puede tener un gran potencial sobre la salud del individuo. Pero además, hay un aspecto muy importante a considerar, como es la vigilancia en la cantidad de su consumo al ser una bebida que contiene alcohol, por lo que los investigadores que trabajamos en este campo no podemos dejar de lado este punto y hacernos eco de las medidas que se establecen en FICYE (Foro para la Investigación en Cerveza Y Estilo de vida), normas previamente publicadas (Marcos *et al.*, 2020), como es el consumo moderado en adultos sanos de unos 200-300 mL/día para las mujeres, 400-600 mL/día para los hombres, eliminando su consumo de otros grupos de población, como son los niños, adolescentes, gestantes, madres lactantes y personas bajo medicación que interaccione con el alcohol.

Todavía está por dilucidar hasta qué punto la cerveza sin alcohol y con ingredientes fortificados (microorganismos, fibra, etc.) pueden considerarse alimentos funcionales sin los efectos nocivos del alcohol. Sin embargo, aún es necesaria una mayor innovación tecnológica para conseguir fabricar estas cervezas con ingredientes funcionales de forma industrial y además precisarían, idealmente, haber demostrado científicamente los efectos beneficiosos que a estas cervezas podrían atribuírseles.

Bibliografía

- Şanlier N, Gökcen BB, Sezgin AC. Health benefits of fermented foods. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019; 59(3): 506-527. doi: 10.1080/10408398.2017.1383355.
- Dimidi E, Cox SR, Rossi M, Whelan K. Fermented foods: Definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease. Nutrients. 2019; 11(8): 1806. doi: 10.3390/nu11081806.
- Marco ML, Heeney D, Binda S, Cifelli CJ, Cotter PD, Foligné B, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. Curr Opin Biotechnol. 2017; 44: 94-102.
- Leeuwendaal NK, Stanton C, O'Toole PW, Beresford TP. Fermented foods, health and the gut microbiome. Nutrients. 2022; 14(7): 1527. doi: 10.3390/nu14071527.
- Rizo J, Guillén D, Farrés A, Díaz-Ruiz G, Sánchez S, Wacher C, Rodríguez-Sanoja R. Omics in traditional vegetable fermented foods and beverages. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020; 60(5): 791-809. doi: 10.1080/10408398.2018.1551189.
- Harper AR, Dobson RCJ, Morris VK, Moggré GJ. Fermentation of plant-based dairy alternatives by lactic acid bacteria. Microb Biotechnol. 2022; 15(5): 1404-21. doi: 10.1111/1751-7915.14008.
- Redondo N, Nova E, Díaz-Prieto LE, Marcos A. Effects of moderate beer consumption on health Efectos del consumo moderado de cerveza en la salud. Nutr Hosp Nutr Hosp. 2018; 35(Spec No6): 41-4. doi: 10.20960/nh.2286.
- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. Br J Nutr. 2010; 104 Suppl 2: S1-63. doi: 10.1017/S0007114510003363.
- 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(7): 519-35. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009.
- Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and lifestyle: A special focus on diet. Nutrients. 2020; 12(6): 1776. doi: 10.3390/nu12061776.
- Real Decreto 678/2016 de la Norma de calidad de la cerveza y de las bebidas de malta. Disponible en: https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2016-11952
- Declaración de la Dieta mediterránea, como Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad por la UNESCO. 2010. Disponible en: https://ich.unesco.org/es/RL/la-dieta-mediterranea-00884.
- Marcos A, López Díaz-Ufano M, Pascual Fuster V. ¿El consumo moderado de cerveza podría incluirse dentro de una alimentación saludable? Semergen. 2015; 41(Supl 1): 1-12.
- Calleja-Conde J, Morales-García JA, Echeverry-Alzate V, Bühler KM, Giné E, López-Moreno JA. Classic psychedelics and alcohol use disorders: A systematic review of human and animal studies. Addict Biol. 2022; 27(6): e13229. doi: 10.1111/adb.13229.
- Reid JESJ, Yakubov GE, Lawrence SJ. Non-starch polysaccharides in beer and brewing: A review of their occurrence and significance. Crit Rev Food Sci Nutr. 2024; 64(3): 837-51.
- Díaz-Rubio ME, Saura-Calixto F. Dietary fiber complex in beer. J Amer Soc Brew Chem. 2009; 67(1): 38-43. doi: 10.1094/ASBCJ-2008-1219-01.
- González-Zancada N, Redondo-Useros N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A, Nova E. Association of moderate beer consumption with the

gut microbiota and SCFA of healthy adults. Molecules. 2020; 25(20): 4772. doi: 10.3390/molecules25204772.

– Cecarini V, Gogoi O, Bonfili L, Veneruso I, Pacinelli G, De Carlo S, et al. Modulation of gut microbiota and neuroprotective effect of a yeast-enriched beer. Nutrients. 2022; 14(12): 2380. doi: 10.3390/nu14122380.
– Pohjanvirta R, Nasri A. The potent phytoestrogen 8-prenylnaringenin: A friend or a foe? Int J Mol Sci. 2022; 23(6): 3168. doi: 10.3390/ijms23063168.
– Martínez-Montoro JI, Quesada-Molina M, Gutiérrez-Repiso C, Ruiz-Limón P, Subiri-Verdugo A, Tinahones FJ, Moreno-Indias I. Effect of moderate consumption of different phenolic-content beers on the human gut microbiota composition: A randomized crossover trial. Antioxidants (Basel). 2022; 11(4): 696. doi: 10.3390/antiox11040696.
– Hernández-Quiroz F, Nirmalkar K, Villalobos-Flores LE, Murugesan S, Cruz-Narváez Y, Rico-Arzate E, et al. Influence of moderate beer consumption on human gut microbiota and its impact on fasting glucose and β-cell function. Alcohol. 2020; 85: 77-94. doi: 10.1016/j.alcohol.2019.05.006.
– Teixeira C, Prykhodko O, Alminger M, Fåk Hållenius F, Nyman M. Barley products of different fiber composition selectively change microbiota composition in rats. Mol Nutr Food Res. 2018; 62(19): e1701023. doi: 10.1002/mnfr.201701023.
– Maldonado M, Romero-Aibar J, Calvo J. The melatonin contained in beer can provide health benefits, due to its antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties. J Sci Food Agric. 2023; 103(8): 3738-47. doi: 10.1002/jsfa.12179.
– Rufián-Henares JA, Morales FJ. Effect of in vitro enzymatic digestion on antioxidant activity of coffee melanoidins and fractions. J Agric Food Chem. 2007; 55(24): 10016-21. doi: 10.1021/jf0718291.
– Marhuenda J, Villaño D, Arcusa R, Zafrilla P. Melatonin in wine and beer: Beneficial effects. Molecules. 2021; 26(2): 343. doi: 10.3390/molecules26020343.
– Marcos A, Serra-Majem L, Pérez-Jiménez F, Pascual V, Tinahones FJ, Estruch R. Moderate consumption of beer and its effects on cardiovascular and metabolic health: An updated review of recent scientific evidence. Nutrients. 2021; 13(3): 879. doi: 10.3390/nu13030879.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Mesa Redonda: Nuevos retos en investigación sobre probióticos y alimentos funcionales

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Beneficios de los productos lácteos fermentados

Miguel Gueimonde Fernández

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). Villaviciosa, Asturias.

Correspondencia: mgueimonde@ipla.csic.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):177-179

Alimentos fermentados

Los alimentos fermentados forman parte de nuestra dieta desde el origen de la civilización. Inicialmente se trataba de procesos no controlados que, tras la domesticación de animales y la aparición de la agricultura y la ganadería, evolucionaron e indujeron el inicio del desarrollo de la tecnología de los alimentos. La fermentación constituyó una de las primeras tecnologías utilizadas, ya que permitía la conservación de los alimentos y nutrientes durante más tiempo y, al mismo tiempo, aumentaba su seguridad, valor nutricional y propiedades organolépticas. Con la agricultura llegó el sedentarismo y la presencia de excedentes alimentarios en determinadas épocas del año, esto hizo que las técnicas que permitían la conservación de esos alimentos/nutrientes adquiriesen un creciente protagonismo, lo que ha resultado en la existencia de una gran variedad de productos fermentados, incluyendo matrices tanto animales como vegetales, en todo el mundo. El tipo de fermentación que sufre un alimento puede ser clasificada en función del tipo de metabolito principal que se produce y del microorganismo implicado[1], así podemos distinguir la fermentación alcohólica, que produce alcohol y dióxido de carbono y es realizada por levaduras, la fermentación acética, con la producción de ácido acético por bacterias como *Acetobacter* como principal característica, la fermentación láctica, con producción de ácido láctico como principal producto microbiano (bacterias del ácido láctico), la fermentación propiónica (ácido propiónico producido principalmente por bacterias del género *Propinibacterium*), la fermentación butírica (ácido butírico, bacterias del género *Clostridium*) o la fermentación proteica, que conlleva la producción de amoniaco y ácidos grasos (bacterias del género *Bacillus* y hongos).

Los distintos tipos de fermentación, junto con la variedad de matrices y procesos, han conducido a una gran cantidad de productos de amplio consumo. Tanto es así que los alimentos fermentados se han convertido en una característica clave de muchos patrones dietéticos, como la dieta mediterránea o la dieta japonesa, presentes en sociedades que a su vez muestran la mayor esperanza de vida nivel mundial. Una consecuencia de esto ha sido la creciente atención que están recibiendo los alimentos fermentados, cada vez más consumidos y populares tanto por su calidad como por sus efectos beneficiosos para la salud[2]. Este interés continúa creciendo, constituyendo un área muy activa en la actualidad, en parte debido a su asociación con la salud y la promoción del microbioma intestinal. La salud digestiva y la microbiota copan una parte importante de esta atención, siendo la salud digestiva el aspecto más relevante de la salud general para un 25% de los consumidores[3]. Como consecuencia de estos aspectos, las ventas de alimentos y bebidas fermentados se estima alcanzarán los 989 mil millones de dólares en menos de una década[4]. Del amplio abanico de alimentos fermentados disponibles, el yogur, el queso, el vino, la cerveza y ciertos tipos de pan han sido tradicionalmente los dominantes. En los últimos años otros fermentados como kéfir, kimchi, tempeh, etc., están popularizándose y su consumo está creciendo rápidamente[5].

Este fuerte desarrollo del consumo de estos alimentos ha sido también impulsado por el creciente interés de la comunidad científica en la relación alimentos fermentados/

salud/microbiota intestinal, motivado por la comprensión del verdadero papel que tienen los microorganismos en nuestra salud. En este sentido, de modo paralelo al incremento de las vacunaciones, utilización de antimicrobianos, etc., durante el siglo pasado se produjo una fuerte industrialización de la producción de alimentos, que entendió la presencia de microorganismos en alimentos como un riesgo, sin atender a especificidades. Esto condujo a la reducción de la diversidad y consumo de alimentos fermentados, que fueron desapareciendo paulatinamente de las dietas occidentales, posiblemente resultando en pérdida de diversidad microbiana en la microbiota intestinal humana[6]. Se estima que antiguamente un tercio de la dieta estaba constituida por alimentos y bebidas fermentadas, lo que contrasta con la dieta de alimentos procesados e higienizados que se consumen hoy en día[7]. Por tanto, desde una perspectiva evolutiva, nuestra exposición a las bacterias ha disminuido drásticamente; se ha estimado que un estadounidense promedio recibe tan solo unas 10^6 bacterias viables por día a través de su dieta. A modo de ejemplo, este consumo es unas mil veces menor que el número de bacterias que podemos encontrar en un solo bote (125 g) de yogur. De tal modo que, aunque la fermentación se ha utilizado durante miles de años como método de conservación, el reciente aumento de popularidad de estos productos parece estar relacionado con este aspecto y con el potencial de los alimentos fermentados como vehículos de administración de compuestos, como probióticos y los prebióticos, capaces de modular de manera beneficiosa la microbiota del consumidor[5]. La creciente conciencia sobre el papel de la disbiosis de la microbiota intestinal como un factor relevante en diversas enfermedades[8] ha convertido la capacidad de modulación de la microbiota en un tema de gran interés científico y comercial.

Productos lácteos fermentados y salud

Como se ha señalado, a nivel mundial existe una enorme cantidad de alimentos fermentados, que incluyen desde grasa de ballena fermentada (mikyuk) a bebidas a base de flores, bebidas alcohólicas o una extensa variedad de vegetales fermentados, como el chucrut o el kimchi[1]. Sin embargo, en el mercado actual el yogur y los lácteos fermentados siguen siendo los productos más populares entre los consumidores, con consumos per cápita, por ejemplo para el yogur, que superan los 10 kg/año en casi todos los países europeos[6].

El Codex Alimentarius define la leche fermentada como un *producto lácteo obtenido por la fermentación de la leche mediante la acción de microorganismos adecuados y que resulta en la reducción del pH con o sin coagulación*. Estos microorganismos iniciadores deben ser viables, activos y abundantes en el producto hasta la fecha de durabilidad mínima. Si el producto es tratado térmicamente después de la fermentación, el requisito de microorganismos viables no se aplica[9]. Ciertas leches fermentadas se caracterizan por cultivos iniciadores específicos, siendo el yogur el más ampliamente conocido. El yogur se define como una categoría de leche fermentada caracterizada por la fermentación con la combinación de dos bacterias iniciadoras específicas: *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. Reconociendo los beneficios de las bacterias vivas y activas, los expertos del Codex restringieron las definiciones de «leches fermentadas» y «yogur» a productos que contienen microorganismos vivos.

Desde un punto de vista científico, dentro de los alimentos fermentados, los productos lácteos fermentados constituyen la categoría más estudiada. No obstante, se hace necesario señalar que existe una gran diversidad de lácteos fermentados, algunos resultan homogéneos en su definición y composición, por ejemplo el yogur pero otros, como muchos tipos de queso, tienen una distribución solo local y resultan mucho más complicados de estudiar. También es cierto que la mayor parte de nuestro conocimiento proviene de estudios de intervención destinados a evidenciar el posible efecto beneficioso de un producto específico, pero el conocimiento sobre consumo regular de estos alimentos como parte de la dieta normal aún es más escaso. En cualquier caso, un denominador común para todos estos productos es la presencia de microorganismos, tanto vivos como muertos, ya que además de las bacterias vivas que realizaron la fermentación, también se encontrarán células muertas debido a pérdidas de viabilidad en el producto.

Existen numerosos estudios que asocian el consumo de productos lácteos con beneficios para la salud. Existen efectos generales de la fermentación, como la hidrólisis de macronutrientes que favorecen su digestibilidad, la producción de metabolitos beneficiosos (por ejemplo vitaminas) como consecuencia de la acción de los microorganismos fermentadores, la reducción de las concentraciones de otros compuestos (por ejemplo lactosa), o la mejora de la absorción de minerales consecuencia de la acidificación, que sugieren efectos beneficiosos de los productos lácteos fermentados en general. Sin embargo, la evidencia no es igual para todos los productos lácteos fermentados, siendo el yogur el más estudiado. El consumo de este producto posee efectos moduladores del sistema inmune o de la microbiota, entre otros[6]. Diversos estudios epidemiológicos asocian el consumo de yogur con reducción del riesgo de trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, o declive cognitivo, entre otros[10-13]. Por ejemplo, se ha visto que el consumo regular de yogur se asocia con una reducción del riesgo de sufrir diabetes tipo 2 en población española[14]. La epidemiología nutricional identifica al yogur como el alimento más negativamente asociado con el riesgo de aumento de peso aunque, dado que las personas que siguen dietas saludables son más propensas a consumir yogur, es difícil comprender si es un efecto aislado de este producto o de un contexto dietético más amplio[15].

Este es un problema común ya que, desafortunadamente, los estudios nutricionales no siempre permiten identificar el componente alimenticio específico que media el efecto.

Conclusiones

Los alimentos fermentados han constituido parte de nuestra alimentación desde tiempos inmemoriales; lamentablemente, durante el siglo pasado estos fueron paulatinamente excluidos de nuestra dieta con consecuencias sobre nuestra salud que ahora estamos comenzando a comprender. Los alimentos fermentados de más amplio consumo son los productos lácteos que, además, poseen efectos beneficiosos sobre nuestra salud, como evidencian numerosos estudios de intervención y nutricionales. Sin embargo, es importante estudiar y conocer en toda su extensión la utilidad de estos productos en la lucha frente a la epidemia de enfermedades no comunicables que estamos sufriendo, comprender las diferencias entre los diversos productos e identificar aquellos que pueden ser de más utilidad para su inclusión en la dieta.

Bibliografía

1. Gómez-Gallego C, Gueimonde M, Kårlund A, Salminen S. El papel de los alimentos fermentados en la alimentacion. En: Ferrari A, Vinderola G y Weill R, editores. Alimentos fermentados: microbiología, nutrición, salud y cultura. Instituto Danone del Cono Sur; 2020.
2. Sanlier N, Gökcen BB, Sezgin AC. Health benefits of fermented foods. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017; 25: 1-22.
3. IFIC (International Food Information Council). Consumer Insights on Gut Health & Probiotics. Disponible en: https://foodinsight.org/wp-content/uploads/2022/04/IFIC-Gut-Health-and-Probiotics-Survey.pdf.
4. Future Market Insights. Fermented foods and beverages market by ingredient type, fermentation, process, end use & region: forecast 2022-2032. Disponible en: https://www.futuremarketinsights.com/reports/fermented-foods-and-beverages-market.
5. Vinderola G, Cotter PD, Freitas M, Gueimonde M, Holscher HD, Ruas-Madiedo P, et al. Fermented foods: a perspective on their role in delivering biotics. Front Microbiol. 2023; 14: 1196239.
6. Gómez-Gallego C, Gueimonde M, Salminen S. The role of yogurt in food-based dietary guidelines. Nutr Rev. 2018; 76: 29-39.
7. Plé C, Breton J, Daniel C, Foligné B. Maintaining gut ecosystems for health: Are transitory food bugs stowaways or part of the crew? Int J Food Microbiol. 2015; 213: 139-43.
8. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. Nat Commun. 2017; 8: 1784.
9. WHO/FAO. Codex Standard for Fermented Milks (CODEX STAN 243-2003). Rome: Organization FaAOWH; 2010.
10. Guo J, Astrup A, Lovegrove JA, Gijsbers L, Givens DI, Soedamah-Muthu SS. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Epidemiol. 2017; 32: 269-87.
11. Panahi S, Doyon CY, Després JP, Pérusse L, Vohl MC, Drapeau V, et al. Yogurt consumption, body composition, and metabolic health in the Québec Family Study. Eur J Nutr. 2018; 57: 1591-603.
12. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Díaz-López A, Babio N. Yogurt and diabetes: Overview of recent observational studies. J Nutr. 2017; 147: 1452S-61S.
13. Sivamaruthi BS, Kesika P, Chaiyasut C. Impact of fermented foods on human cognitive function—A review of outcome of clinical trials. Sci Pharm. 2018; 86: E22.
14. Díaz-López A, Bulló M, Martínez-González MA, Corella D, Estruch R, Fitó M, et al. Dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. Eur J Nutr. 2016; 55: 349-60.
15. Tapsell LC. Fermented dairy food and CVD risk. Br J NUtr. 2015; 113(2): S131-5.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Sesión de divulgación

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Encuesta sobre la percepción social y el consumo de probióticos en un sector de la población española

Elena Rengel Gómez[1], Eva Parga Dans[2], Pablo Alonso González[2], Marta Arroyo Calatayud[1]

[1]*Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (IATA-CSIC). Paterna, Valencia.*
[2]*Instituto de Productos Naturales y Agrobiología (IPNA-CSIC). Santa Cruz de Tenerife*

Correspondencia: M. Arroyo Calatayud (m.arroyo@iata.csic.es), E. Parga Dans (eva.parga.dans@ipna.csic.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):180-184

En las últimas décadas, la investigación en el campo de los probióticos ha experimentado un crecimiento significativo, demostrando la capacidad que tienen estos microorganismos para modificar la composición y el funcionamiento de la microbiota humana, influyendo así en nuestra salud. Sin embargo, el creciente interés hacia los probióticos no se ha limitado únicamente al ámbito científico, sino que también ha captado la atención del público general. Un ejemplo de ello se observa en el incremento de las búsquedas en *Google* relacionadas con estos productos. Durante los últimos años, herramientas como *Google Trends* han mostrado un incremento constante en las búsquedas del término «probiótico», un indicador de que se han popularizado notablemente (Fig. 1).

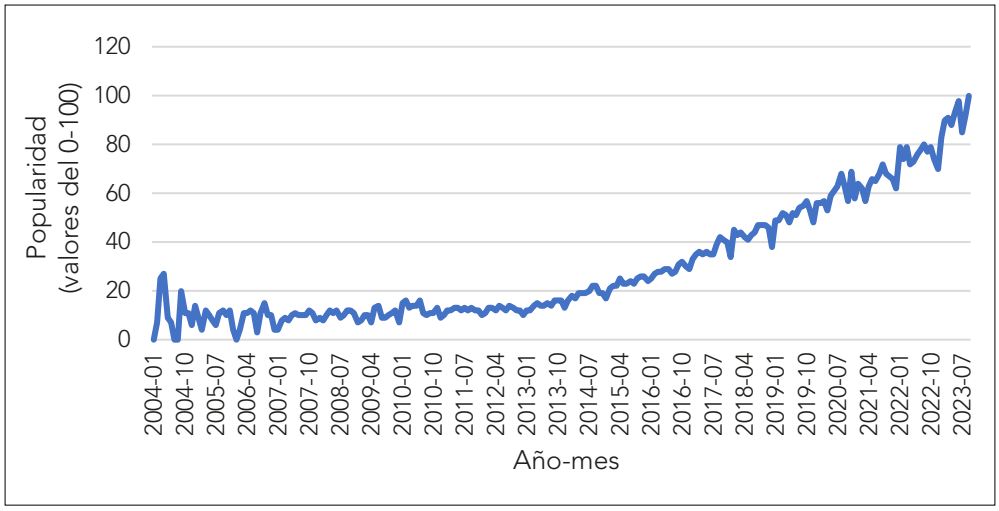


Figura 1. Fuente *Google Trends*. Tendencias de búsqueda del término "PROBIOTICO" en todo el mundo de enero del 2004 a septiembre del 2023. Los datos reflejan el número de búsquedas de un término, relativo al número total de búsquedas en *Google* en un lugar y en un tiempo determinados. Un valor de 100 indica la popularidad máxima de un término, mientras que 50 y 0 indican que un término es la mitad de popular en relación con el valor máximo o que no había suficientes datos del término, respectivamente.

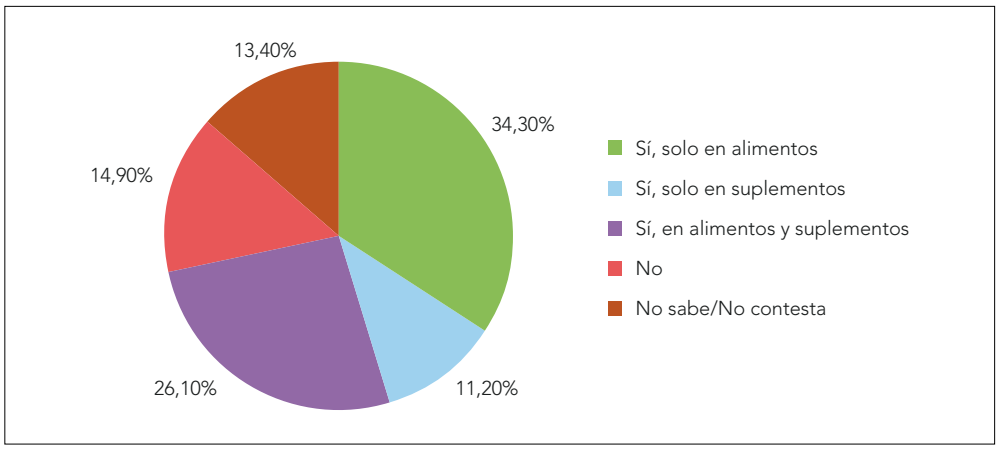


Figura 2. Tendencia retrospectiva de consumo de probióticos. El gráfico representa el porcentaje de respuestas a la pregunta: "¿Ha consumido probióticos durante el último año?".

La población tiene acceso a microorganismos probióticos a través del consumo de alimentos fermentados, de alimentos funcionales o de suplementos dietéticos[1], sin embargo, a pesar de ser productos accesibles y populares, aún existen escasos estudios que nos proporcionen una visión completa sobre los hábitos de consumo de la población y la percepción social de los probióticos, tanto a nivel nacional como a nivel global. Una visión general de estos estudios nos indica que el grado de familiaridad con el término probiótico y su consumo varían significativamente entre países[2-8], pero concuerdan en que el nivel académico y económico de la población son factores importantes que afectan al consumo de estos productos, siendo las personas con niveles académicos más altos y mayores ingresos las más propensas a consumirlos con regularidad. Estos estudios también coinciden en que la razón principal para consumir probióticos es la mejora de la salud intestinal e inmunológica, y revelan una demanda por parte de la población estudiada de obtener más información sobre este tema[2-8].

Teniendo en cuenta lo anterior, entre julio y agosto de 2023 se llevó a cabo una encuesta que evaluaba el nivel de conocimiento sobre probióticos de un sector de la población española y su disposición para consumirlos, como prueba de concepto para una investigación más extensa. El estudio fue diseñado de forma transversal, se difundió entre adultos residentes en España que acudían en ese momento o habían acudido previamente a un dietista-nutricionista. El cuestionario estaba formado por preguntas de tipo cerradas, de elección múltiple y de escala Likert, que recogían información sobre probióticos, datos demográficos, de salud, hábitos alimentarios y ejercicio.

Resultados de la encuesta

Los resultados de la encuesta que se detallan a continuación muestran una actitud positiva de esta población respecto a los probióticos, con buena disposición para consumirlos, especialmente a través de los alimentos. Sin embargo, se aprecia cierta confusión respecto a los conocimientos sobre el tema y un evidente interés en ampliarlos.

Características de la población encuestada

La población encuestada se compone principalmente de personas con estudios avanzados y un estilo de vida saludable, mayoritariamente mujeres, que presenta un alto índice de trastornos digestivos y de alergias e intolerancias alimentarias. La mayoría declara haber consumido probióticos alguna vez, especialmente para mejorar su salud intestinal (Fig. 2).

Nivel de conocimiento sobre probióticos de la población encuestada

La mayor parte de los encuestados está de acuerdo en que los probióticos tienen efectos demostrados para la salud y se deben usar tras un tratamiento con antibióticos. Además, cerca de la mitad de esta población considera que el consumo de probióticos es totalmente seguro para la salud. Sin embargo, a su vez, un alto porcentaje afirma que existe falta de información al respecto (Fig. 3).

Entre la población estudiada se aprecia cierta confusión para diferenciar un alimento probiótico de un suplemento (Fig. 4), así como para diferenciar alimentos probióticos de los que no lo son (Fig. 5). También se muestra confusión sobre si los alimentos pasteurizados contienen probióticos o no o sobre el tiempo necesario de consumo de probióticos para obtener el beneficio deseado (Fig. 5), entre otros aspectos.

Preferencias de consumo de probióticos de la población encuestada

En lo referente a los hábitos de consumo de la población estudiada, destaca que el consumo de probióticos a través de los alimentos está mejor valorado que de los suplementos. Asimismo, la mayor parte de los encuestados considera que se debería indicar el contenido en probióticos en los etiquetados de los productos alimentarios. Resulta también reseñable que el precio de los suplementos puede ser un factor negativo a la hora de su consumo habitual, a pesar de tratarse de una población con un nivel medio de ingresos (Fig. 6).

La mayor parte de los encuestados declara que elegiría consumir un alimento probiótico por considerarlo saludable,

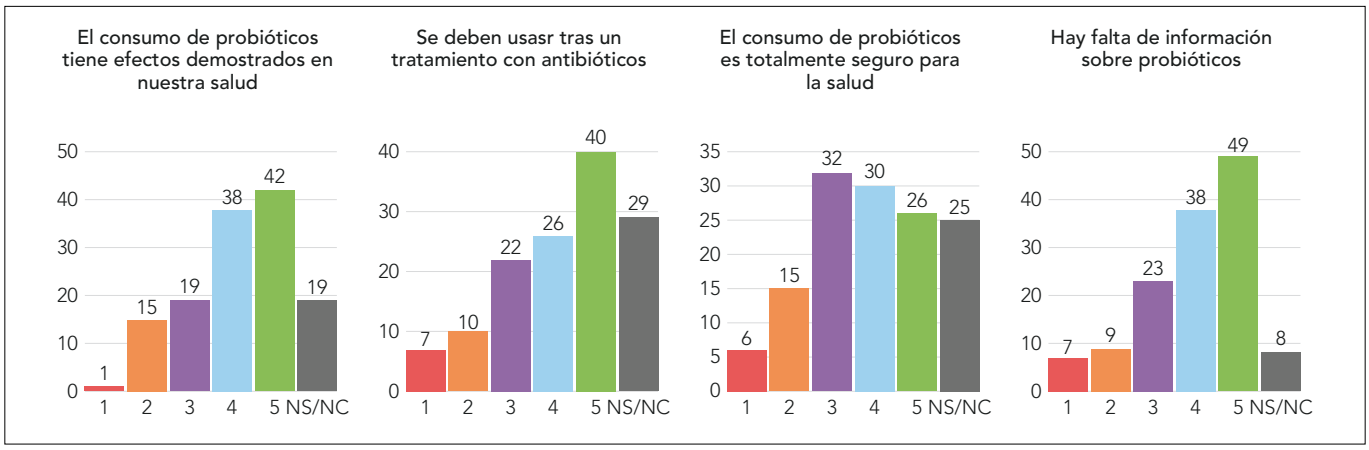


Figura 3. Afirmaciones que evalúan el conocimiento general sobre probióticos de la población estudiada. Las barras representan el número de respuestas en cada una de las seis categorías de respuesta, siendo 1 en desacuerdo y 5 totalmente de acuerdo.

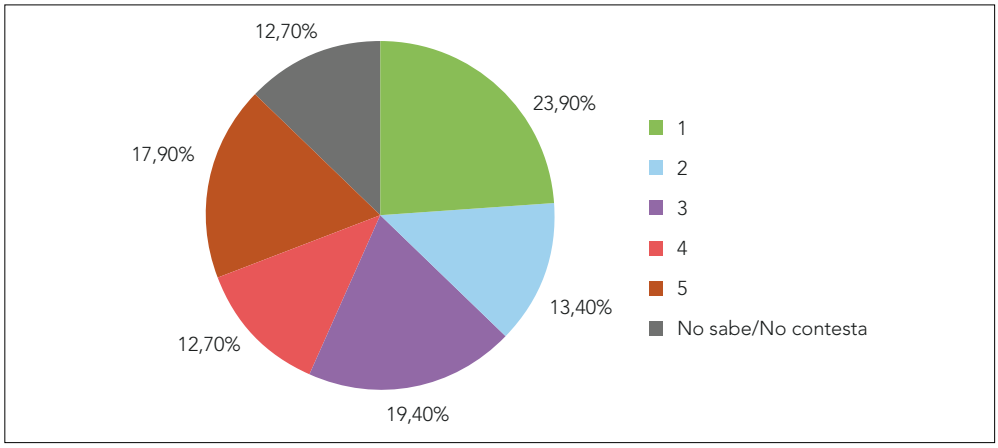


Figura 4. Percepción sobre la capacidad de diferenciación entre alimento y suplemento probiótico. La figura representa los porcentajes de respuesta a la pregunta "¿En qué medida sabe diferenciar entre un alimento probiótico y un suplemento probiótico?", siendo 1 poco y 5 mucho.

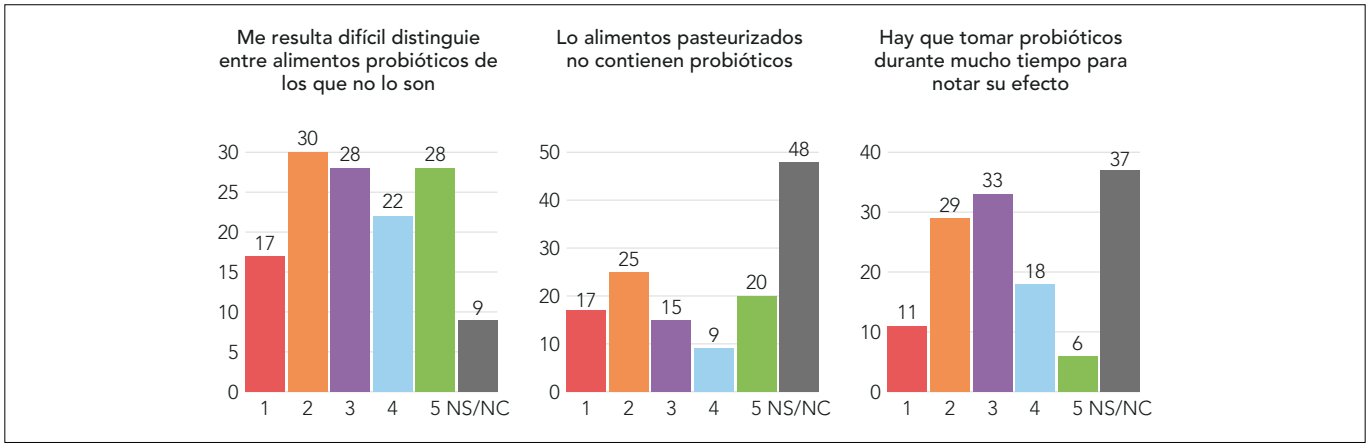


Figura 5. Afirmaciones que evalúan el conocimiento general sobre probióticos de la población estudiada. Las barras representan el número de respuestas en cada una de las seis categorías de respuesta, siendo 1 en desacuerdo y 5 totalmente de acuerdo.

incluso por encima de sus cualidades organolépticas, mientras que los suplementos los consumiría por recomendación de un profesional, principalmente (Fig. 7 y 8). A la hora de elegir un suplemento probiótico, los encuestados también valoran que éste cuente con un buen respaldo científico, además de que sea asequible y fácil de tomar. Por otro lado, resulta interesante señalar que la marca del producto es un factor poco relevante para esta población a la hora de comprar tanto un

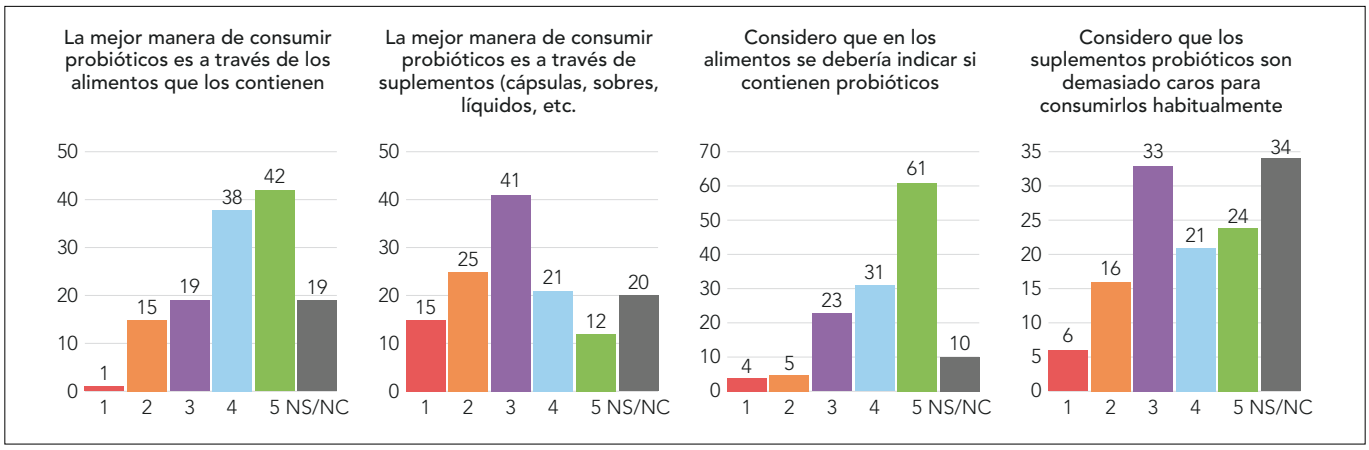


Figura 6. Afirmaciones que evalúan las preferencias de consumo de probióticos de la población encuestada. Las barras representan el número de respuestas en cada una de las seis categorías de respuesta, siendo 1 en desacuerdo y 5 totalmente de acuerdo.

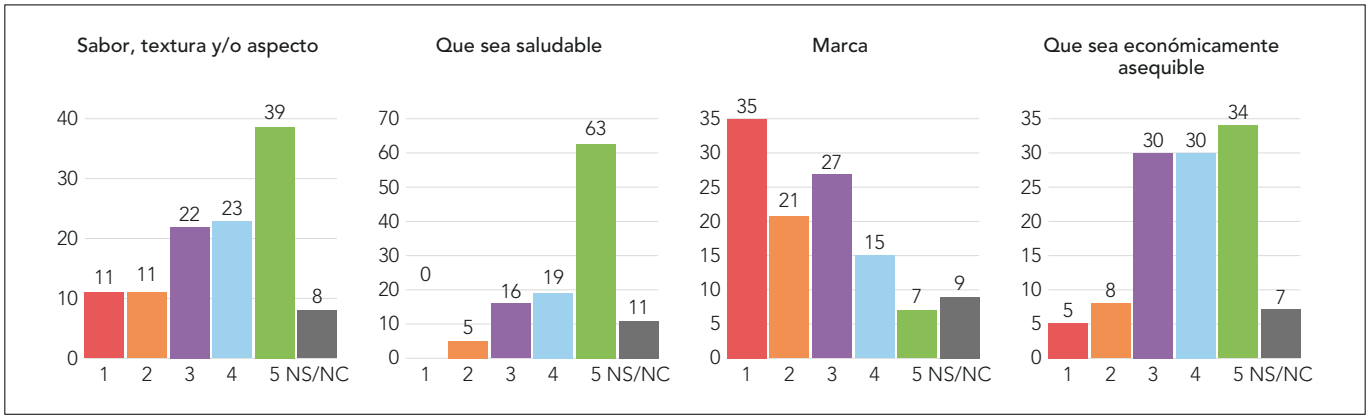


Figura 7. Factores que influyen en la selección de alimentos probióticos. Las barras representan el número de respuestas en cada una de las seis categorías de respuesta, siendo 1 en desacuerdo y 5 totalmente de acuerdo.

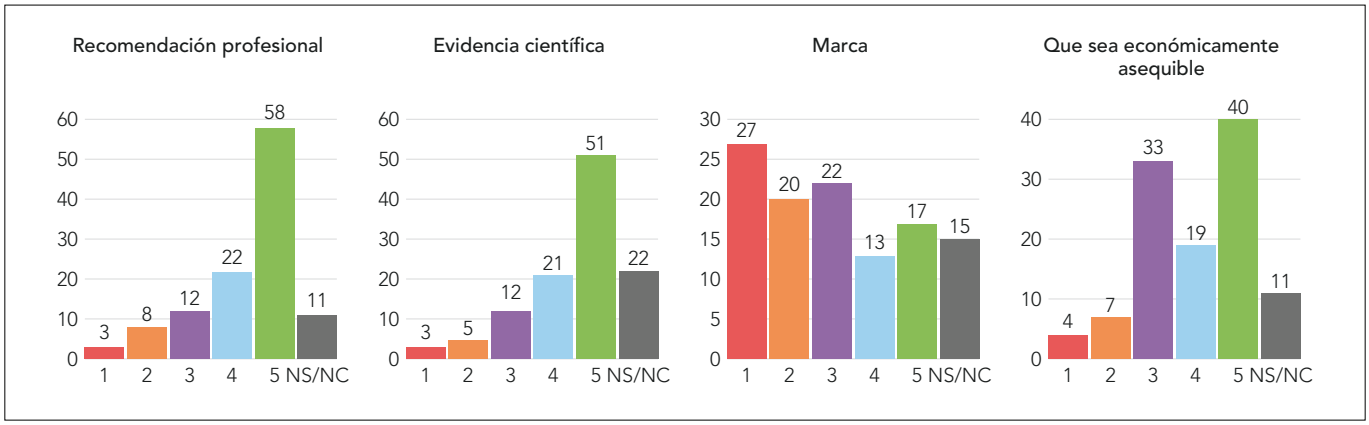


Figura 8. Factores que influyen en la selección de suplementos probióticos. Las barras representan el número de respuestas en cada una de las seis categorías de respuesta, siendo 1 en desacuerdo y 5 totalmente de acuerdo.

alimento probiótico como un suplemento (Fig. 7 y 8). Del mismo modo destaca que características de los productos probióticos como son la cantidad de unidades formadoras de colonias (UFC), la presencia de una determinada cepa específica o una mayor diversidad de cepas, son los factores que menos interés suscitan en los encuestados, potencial-

mente por tratarse de aspectos técnicos sobre los que se tiene poca información.

Conclusión

La popularidad de los probióticos entre la población general se encuentra en pleno auge, sin embargo, se necesitan más datos sobre el impacto social que están teniendo los productos que contienen probióticos, ya sean alimentos o formulaciones farmacéuticas. Los resultados de esta encuesta nos muestran que la población analizada tiene una actitud positiva hacia los probióticos y se declara dispuesta a consumirlos, especialmente en los alimentos. Al mismo tiempo, se revela la existencia de cierto grado de desconocimiento por parte de los encuestados, junto al interés que muestran en recibir más información sobre el tema.

A pesar de que la población estudiada es una sub-muestra de conveniencia, por haberse focalizado en individuos que reciben o han recibido recomendaciones dietéticas de un profesional de la nutrición, los datos evidenciados sugieren que son necesarias acciones relativas a la difusión pública de información sobre probióticos desde el ámbito científico, farmacéutico y alimentario, además de futuros estudios de carácter similar, tanto a nivel nacional como internacional.

Bibliografía

1. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. (). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 11(8): 506-14.
2. 3Gem. Survey carried out by 3Gem Research & Insights on behalf of IPA Europe. International Probiotics Association Europe; 2022. Disponible en: https://www.ipaeurope.org/wp-content/uploads/2022/08/2022-Consumer-Survey-Results-IPA-EU-Aggregated.pdf
3. Bridgman SL, Azad MB, Field CJ, Letourneau N, Johnston DW, Kaplan BJ, et al. (). Maternal perspectives on the use of probiotics in infants: A cross-sectional survey. BMC Complement Altern Med. 2014; 14: 366.
4. Chr. Hansen. Consumer_Insights_Probiotics_EN. Chr. Hansen; 2022. Disponible en: https://www.chr-hansen.com/en/food-cultures-and-enzymes/landing-page/probiotics-whitepaper
5. Salari A, Hashemi M, Mardani A, Dadgar Moghadam M, Khyrati Z, Yousefian S, et al. Assessment of knowledge and consumption level of probiotics dairy products among the students and staff of mashhad university of medical sciences. J Nutr Fasting Health. 2020; 8(3): 186-91.
6. Sharma R, Gupta S, Gupta D, Kushwaha PK. (). Awareness and knowledge about probiotics among college students. J Pure Appl Microbiol. 2019; 13(4): 2201-8.
7. Viana JV, Da Cruz AG, Zoellner SS, Silva R, Batista AL. Probiotic foods: Consumer perception and attitudes. Int J Food Sci Technol. 2008;43(9), 1577-80.
8. Yilmaz-Ersan L, Ozcan T, Akpinar-Bayizit A. Assessment of socio-demographic factors, health status and the knowledge on probiotic dairy products. Food Sci Hum Wellness. 2020; 9(3): 272-9.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Sesión de divulgación

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Homenaje al Dr. Francisco Muñoz Seca: 'La gastroenteritis de los niños y su tratamiento por los fermentos'

María Muñoz Zarzuela

Periodista y bisnieta de Francisco Muñoz Seca.

Correspondencia: mariamzarzuela@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):185-188

Diez años después de haberse licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla, con nota de sobresaliente, mi bisabuelo Francisco Muñoz Seca trasladaba, allá por el año 1910, su expediente académico a la Universidad Central de Madrid. Quería doctorarse en Medicina.

La gastroenteritis de los niños y su tratamiento por los fermentos (Etiología y patogenia) fue la tesis doctoral que leyó y defendió el 28 de junio de 1911 ante el tribunal, compuesto por los catedráticos José Gómez Ocaña, Julián Calleja y Sánchez, Arturo de Redondo Carranceja y Emilio Loza y Collado, según las rúbricas que aparecen en la disertación. Entre ellas, hay una firma más, pero esta es ilegible.

Francisco Muñoz Seca, nacido el 2 de abril de 1877 en El Puerto de Santa María (Cádiz), centró su investigación en el empleo de lo que hoy en día conocemos como probióticos, término que se introdujo por primera vez en 1965 por Lilly y Stilwell. Por aquel entonces, mi bisabuelo pretendía demostrar la efectividad de los fermentos en el tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños en periodo de lactancia. Y así hizo.

Tras estudiar y exponer en su tesis los trabajos llevados a cabo por diferentes bacteriólogos, culminaba su disertación con la descripción de los casos clínicos de cuatro de sus pacientes pediátricos: dos bebés de seis meses, una niña de 14 y un niño de nueve. De ellos hablaré de forma detallada más adelante.

La tesis doctoral

Desde un principio, el protagonista de este artículo, el doctor Francisco Muñoz Seca, contextualizaba sus investigaciones bajo la argumentación histórica de los estudios realizados por bacteriólogos que, como él, se mostraron interesados por el papel que ejercían los microbios del canal intestinal durante el proceso digestivo.

En este sentido, subrayaba en su tesis que estos microorganismos desempeñaban una tarea fundamental en las fermentaciones que durante el estado normal se producían en el proceso digestivo, así como en las fermentaciones patológicas. Y es que estas últimas, tal y como indicaba en las primeras líneas de su trabajo, eran las causas "más intensas" de la mortalidad en los niños de aquella época.

"Extremadamente pequeños y movibles"

Al inicio de su introducción histórica, Francisco Muñoz Seca hacía mención al neerlandés Anton van Leeuwenhoek, quien, según contaba en la tesis doctoral, estudió su propia diarrea y descubrió "una infinidad de seres extremadamente pequeños y muy movibles". No obstante, y debido a los conocimientos de aquel entonces, esos seres no pudieron definirse.

Entre otros estudiosos de la materia, también aludía en su tesis al químico Louis Pasteur para elogiar los estudios que desarrolló el francés sobre las fermentaciones, ya que, señala, "encaminaron las investigaciones por mejores senderos".

A pesar de los esfuerzos de estos investigadores por descifrar el misterioso mundo de las bacterias, mi bisabuelo defendía y justificaba el que no pudieran aislarlas y "mucho menos" estudiarlas de forma bien caracterizadas dada la insuficiencia de los medios de los que disponían para su cultivo.

Continuaba mi antepasado exponiendo sucintamente los estudios realizados años atrás en relación a las especies microbianas que contienen las deposiciones de niños. Es entonces cuando se centra con más detenimiento en las investigaciones del pediatra y primer bacteriólogo que estudió la microbiota autóctona intestinal, Theodor Escherich.

"La base de todos los estudios"

De Escherich decía mi bisabuelo que, con respecto a las bacterias del intestino, su memoria fue "la base de todos los estudios" realizados hasta ese momento. Y así, a modo de ensayo, pasaba a describir, entre otros, el método a través del cual, el citado pediatra aislaba y caracterizaba las especies microbianas de las deposiciones de leche, comparándolas con los excrementos de meconio. De este modo, indicaba que los niños que habían sido criados con leche de vaca presentaban en su flora un aspecto más complejo.

De todo ello, destacaba que Escherich conceptuó al *Bacterium coli* y al *Bacterium lactis aerogenes* como bacterias obligatorias en su acción sobre la lactosa, tal y como confirmaba años más tarde Baginsky, en 1888.

Descripción de los microorganismos

Tras este repaso por la historia de los estudios sobre los microorganismos, Francisco Muñoz Seca procedía a detallar las bacterias según su morfología habitual, divididas en cocos, cocobacilos y bacilos, según el método del pediatra francés Henry Tissier.

Diplococus griseus, *Staphylococcus pyogenes albus*, *Streptococcus intestinalis*, *Streptococcus enteritis* o *Sarcina minuta* son solo algunos de los microorganismos a los que hacía referencia en su trabajo.

Por ejemplo, del *Diplococus griseus* mencionaba que era "muy raro" encontrarlo, para lo que exponía que Tissier lo vio en el caso patológico de un niño criado al pecho que sufría una ligera diarrea. Y del *Staphylococcus pyogenes albus* explicaba que tiene ligera virulencia cuando se encuentra en los excrementos de los niños de lactancia materna y virulencia casi nula en los excrementos de los niños criados con leche esterilizada.

En este apartado también hablaba sobre el *Bacillus acidophilus*, descubierto por Ernst Moro, y de la levadura blanca de Pasteur.

Las bacterias en las deposiciones

En su disertación, Muñoz Seca dejaba constancia de su interés por la flora intestinal del bebé criado al pecho y del bebé criado con biberón, al igual que por la flora normal y la patológica en estos mismos niños. Para ello, continuaba su tesis con el estudio de las bacterias en las deposiciones normales y patológicas.

Con exhaustividad, explicaba cómo se constituye la flora intestinal definitiva en los niños criados al pecho con deposiciones normales, también en los criados con biberón, para lo que citaba los siguientes periodos: el aséptico; el de infección creciente; el de transformación gradual de la flora, que finaliza con el establecimiento de una flora definitiva, y el de flora constante.

En cuanto a los excrementos patológicos de estos bebés, reflexionaba sobre los estudios realizados en la diarrea provocada por un purgante (en este caso hacía alusión al calomelano) y a través del lavado intestinal con agua hervida.

Planteamientos sobre la flora intestinal

Para continuar con su trabajo de investigación acerca de las fermentaciones, mi antepasado dedicaba las siguientes líneas al estudio fisiológico y patológico de la flora intestinal, así como a la acción de la flora intestinal en los niños que padecían gastroenteritis.

En estos apartados, se planteaba preguntas que trataba de responder al abrigo de las investigaciones realizadas por científicos como Rudolf Virchow, Wilhelm Marceli Nencki o, de nuevo, Henry Tissier; cuestiones como cuál era el proceso de fermentación, qué acción correspondía a los microorganismos y cuál a las células glandulares, o si los microbios eran capaces de transformar la lactosa en ácido láctico.

En esta sección de su tesis, el homenajeado no dudaba de que la causa determinante de la gastroenteritis era una infección microbiana. No obstante, se lamentaba de que los primeros estudios realizados al respecto, "no fueron coronados por el éxito".

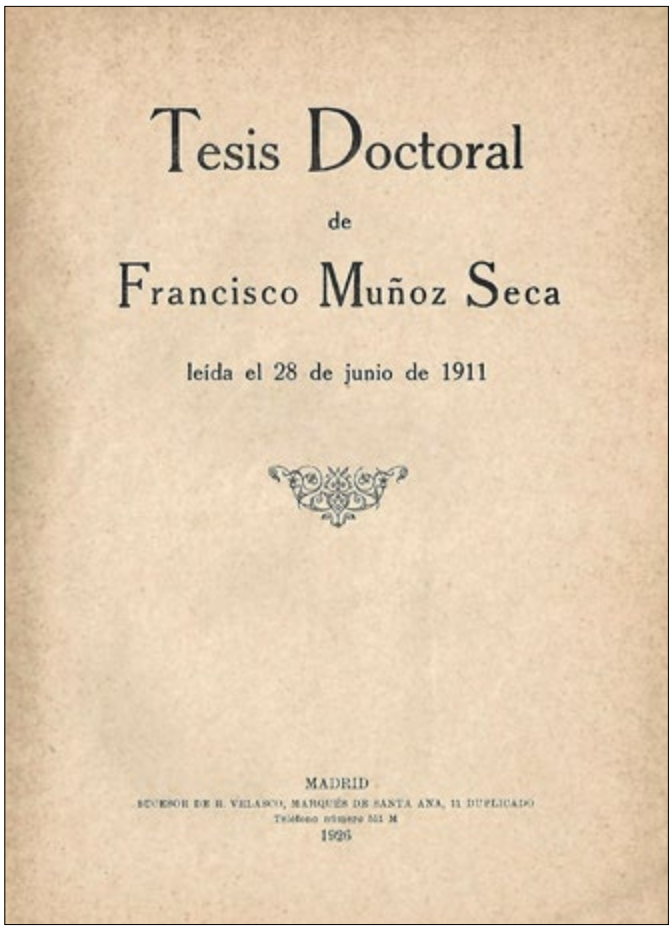
Así, después de abordar los tratamientos de las gastroenteritis y el tratamiento por los fermentos vuelve a la historia, pero esta vez a la protagonizada por la leche coagulada oriental, que, indicaba, formaba parte de la alimentación de los pueblos desde tiempos remotos.

La lactobacilina de Metchnikoff

Tras haberse adentrado en los detalles de la leche cuajada búlgara, de la composición bacteriológica de la Maya y de la acción fisiológica del yogurt, Muñoz Seca proseguía su investigación con los estudios desarrollados por el Premio Nobel Elie Metchnikoff, quien consiguió sembrar culturas puras de bacilos lácticos.

El bacilo búlgaro o bacilo de Massol, según explicaba a través de los estudios previos de diversos microbiólogos, era el mejor productor de ácido láctico, "capaz por sí solo de producir la coagulación de la leche". Se trataba de un bacilo grueso muy resistente, que no se destruía en el intestino y llegaba vivo hasta el final del colon. Sin embargo, como señalaba, no era propio para su ingesta debido a que transmitía a la leche un gusto desagradable de sebo.

Por ello, explicaba que Metchnikoff remedió este inconveniente asociando al bacilo de Massol un bacilo de la flora europea inofensivo para el hombre: el *Bacillus acidi lactis aerogenes*. La preparación de estos fermentos en un caldo de cultura pura dio lugar a la lactobacilina.


Tesis Doctoral

de

Francisco Muñoz Seca

leída el 28 de junio de 1911

MADRID

1926

Portada de la reedición de la tesis doctoral de Francisco Muñoz Seca.

Salvar la vida de los bebés

Como apuntaba al inicio de este artículo, mi antepasado, a través de los conocimientos que había adquirido, pretendía demostrar los beneficios de los fermentos y la eficacia de estos en la prevención y el alivio sintomático de la gastroenteritis aguda en pacientes pediátricos.

En este sentido, y en su afán por salvar la vida de los bebés que sufrían esta patología, documentaba al final de su tesis los casos clínicos de cuatro bebés a los que había asistido y que padecían esta enfermedad. Cada uno de ellos había sido alimentado de una manera diferente, bien a través de lactancia materna, bien con biberón de leche de vaca o mediante una alimentación mixta (pecho y biberón).

Quizás sea aquí donde radique la importancia de su investigación, ya que con ella evidenciaba la eficacia de la lactobacilina a través de tratamientos personalizados en los que tenía en cuenta los hábitos alimentarios de los niños desde su nacimiento. Para ello, analizó y comparó la respuesta individual de cada uno de ellos a la ingesta de comprimidos de este lactobacilo en agua hervida edulcorada.

Observaciones clínicas

El niño dispépsico de seis meses

Fue su primera observación: el de un niño de seis meses, con vómitos, diarreas y molestias respiratorias. El lactante había sido criado al pecho hasta los cinco meses, cuando la madre se vio obligada al destete debido a un nuevo embarazo.

Tras comenzar su alimentación con leche pura y hervida, dieron inicio los síntomas de la gastroenteritis. El niño, que pesaba seis kilos y setecientos gramos, tenía el vientre abultado y su aspecto era pálido. El termómetro indicaba su estado febril: 39,7°C.

En la primera consulta mi bisabuelo aconsejó dieta hídrica y envolturas frías en el pecho, un tratamiento que no estaba siendo efectivo, por ello le sometió a la ingesta de lactobacilina: un comprimido cada seis horas en agua hervida edulcorada con lactosa al diez por ciento.

Esta medicación estaba siendo bien tolerada por el bebé y comenzó a dar buenos resultados. A los quince días, y después de ir ajustando el tratamiento según los síntomas iban mejorando, el paciente se curó.

El bebé de aspecto raquítico

Un niño de seis meses, criado con biberón de leche de vaca hervida fue su segundo caso. El bebé pesaba poco más de cuatro kilos, sufría estreñimiento y diarrea, y transmitía mucho sufrimiento en el momento del reconocimiento. Tenía las costillas salientes, el abdomen muy voluminoso, tosía y la lengua estaba seca y roja. Su aspecto era "raquítico".

Muñoz Seca decidió prescribir al neonato, que tenía una temperatura de 37°C, dieta hídrica durante 24 horas y, cada hora, una cucharada pequeña de ácido láctico, agua destilada y jarabe.

Aunque la fiebre y los vómitos desaparecieron, el peso del bebé disminuía. Ante tal estado, mi bisabuelo ajustó de nuevo el tratamiento, el cual incluía 15 centigramos de lactobacilina en agua hervida cada seis horas. La medicación no daba resultado, la temperatura le volvió a subir y seguía perdiendo peso. Le pusieron un ama de crianza al lactante, pero el pequeño se negaba a tomar el pecho.

El estado general del paciente era grave, con mucha diarrea, hasta el punto de que le inyectaron 50 gramos de suero quirúrgico. Abatido por la enfermedad, el bebé continuaba bajando de peso y su temperatura disminuía. Finalmente, falleció por hipotermia.

Como explicaba Francisco Muñoz Seca, el tratamiento en esta ocasión no tuvo éxito debido a que comenzó de forma tardía, cuando el bebé se encontraba ya en un estado grave y con muy poco peso.

La niña que fue tratada con benzonaftol

Es la tercera observación que exponía mi bisabuelo en su tesis, la de una niña de 14 meses criada por lactancia materna.

Al siguiente día del destete y durante dos semanas, hasta que mi antepasado la asistió, se fueron dando los diversos síntomas de la gastroenteritis: mala digestión, excrementos líquidos y vómitos.

En el examen que realizó a esta paciente, de seis kilos y medio, dejaba constancia de su buen aspecto y constitución a pesar de que sus deposiciones eran fétidas, grumosas y de reacción alcalina. Hasta ese momento, la bebé había sido tratada con benzonaftol.

Días después de esta observación, la enferma continuaba en el mismo estado, por lo que mi bisabuelo decidió iniciar el tratamiento con lactobacilina en agua hervida y, a medida que las deposiciones se reducían y el peso de la paciente aumentaba, lo iba ajustando con leche, agua o lactosa. La niña se acabó recuperando, así que Muñoz Seca le suprimió la lactobacilina para que comenzara con una alimentación láctea pura.

El bebé destetado cuando su madre enfermó

Niño de nueve meses, criado al pecho y con biberón, destetado porque la madre cayó enferma. Es el caso con el que mi bisabuelo cerraba las observaciones clínicas que plasmaba en su tesis. Según el examen que le realizó al bebé, de seis kilos, este estaba muy debilitado. Con 40ºC de fiebre, los ojos "algo excavados", los labios secos y la lengua muy roja. Empezó la enfermedad con diarreas fétidas, vómitos y convulsiones.

Sometido a dieta hídrica durante la noche y la mañana siguiente a esta evaluación, seguía encontrando a su paciente muy afectado por la enfermedad. El lactante continuaba con fiebre alta y había aumentado las deposiciones. Fue entonces cuando Muñoz Seca decidió la prescripción de lactobacilina.

La enfermedad comenzó a remitir y el tratamiento, como en ocasiones anteriores, fue siendo ajustado. Unos diez días después de haber comenzado la ingesta de lactobacilina, el bebé tenía un buen estado, por lo que le dio el alta.

Conclusiones de la disertación

Ya en el tercer caso clínico, el de la niña de 14 meses criada por lactancia materna, Francisco Muñoz Seca reconocía la eficacia de los fermentos lácticos. Deducía que los vómitos de esta bebé cesaron con el tratamiento de lactobacilina y advertía que antes de ello la paciente había sido tratada con otra medicación que no estaba dando resultado.

Además de esta deducción, finalizaba su tesis, de calificación aprobado, con once conclusiones más, entre ellas, las siguientes:

- El intestino contiene su flora perfectamente definida e invariable.
- La flora intestinal es diferente en los niños criados al pecho que en los criados con biberón.
- La terapéutica de la gastroenteritis pretende evitar la entrada de los bacilos que la causan y eliminar o disminuir su virulencia.
- Las medicaciones antisépticas a veces son nocivas para el organismo, pues destruyen y retardan la flora normal.
- Los fermentos lácticos modifican el tubo intestinal sin ser nocivos para el organismo.
- Aunque el bacilo de Massol es más enérgico, el fermento más exitoso es la lactobacilina.

Pionero en el empleo de los probióticos

A mi bisabuelo el doctorado no solo le sirvió para ampliar sus conocimientos. Gracias a él obtuvo una plaza de médico en el Hospital San Juan de Dios, de El Puerto de Santa María, donde acabaría siendo director facultativo y donde la campana de su capilla sonaría en señal de duelo el día en que falleció, el 21 de mayo de 1950.

Gracias al descubrimiento de la tesis doctoral de Francisco Muñoz Seca, casi un siglo después de que la defendiera en la Universidad Central de Madrid, podemos decir que, además de dedicarse con pasión a los demás, ya que también prestaba atención médica de forma altruista, es el verdadero pionero en el empleo de los probióticos.

Este mérito siempre había sido atribuido al pediatra japonés Minoru Shirota, que fabricó, a través del uso de una cepa de *Lactobacillus casei*, una leche fermentada para prevenir y tratar la diarrea. Sin embargo, hoy podemos constatar que esto fue veinte años después de que el doctor Francisco Muñoz Seca culminara su etapa académica con la defensa de la tesis que estas líneas han recordado: *La gastroenteritis de los niños y su tratamiento por los fermentos*.

Bibliografía

– Muñoz Seca F. La gastroenteritis de los niños y su tratamiento por los fermentos. Tesis doctoral. Madrid; 1911.
– Álvarez-Calatayud G, Suárez E. (2 de noviembre de 2015). Tesis Doctoral sobre el tratamiento de la gastroenteritis en la infancia con probióticos presentada en 1911. Disponible en: https://www.elprobiotico.com/tesis-doctoral-tratamiento-gastroenteritis-infancia/

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

Conferencia de Clausura

XV Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Gut microbiota in early life: Impact on neurodevelopmental outcomes

Rochellys Diaz Heijtz

Department of Neuroscience. Karolinska Institutet.Stockholm, Sweden.

Correspondence: rochellys.heijtz@ki.se

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):189-193

Summary

Over the past few decades, research has revealed that the impact of the gut microbiota on host physiology and development is broader than initially understood, involving the modulation of brain development and behavior. Recent insights into the complexity and profound effects of the human microbiota on overall health and disease have triggered a significant shift in how we conceptualize the origins of human brain disorders. Evidence from preclinical investigations, cross-sectional clinical studies, and initial research focusing on microbiota-targeted interventions suggests that the gut microbiota may play a pivotal role as a susceptibility factor in various neurodevelopmental and psychiatric disorders, including autism spectrum disorder (ASD). However, it is important to acknowledge that the field of the microbiota-gut-brain axis is still in its early stages. Further investigation is necessary to unravel the precise mechanisms governing the intricate interactions between the microbiota and the developing brain, and to explore the potential of microbiota-based therapeutic strategies for these conditions. This article briefly highlights recent findings implicating the microbiota-gut-brain axis in the neurobiology of ASD. Additionally, it discusses recent discoveries pointing to the role of maternal gut microbiota in neurodevelopment.

Introduction

It is widely recognized that early-life environmental factors can significantly impact the development and subsequent functions of neural brain circuits—a phenomenon known as developmental programming. One such external environmental factor is the gut microbiota, which, over evolutionary time, has adapted to coexist not merely in a commensal but rather a mutualistic relationship with mammals. During birth and shortly thereafter, the newborn undergoes massive microbial colonization via vertical transmission from mother to infant[1]. This represents a pivotal event that determines the initial assembly of the infant gut microbiota. The postnatal microbial colonization process actively contributes to the developmental programming of epithelial barrier function, gut homeostasis, angiogenesis, and the development of the immune system[2].

An expanding body of research indicates that the influence of gut microbiota extends beyond the gastrointestinal (GI) tract, encompassing the early-life programming of brain circuits responsible for stress response, motor activity, and cognitive functions [for a comprehensive review, see[3]]. Preclinical investigations using germ-free (GF) animals underscore the far-reaching impact of gut microbiota on various neurodevelopmental processes, including the maturation and function of microglia—the primary resident immune cells of the brain[4,5], synaptogenesis, blood-brain barrier (BBB) formation and integrity[6], myelination[7], and complex behaviors such as social and anxiety-like behaviors[8-12]. Moreover, studies have demonstrated that the gut microbiota influences behavioral abnormalities and brain pathologies observed in various animal models of neurodevelopmental and psychiatric disorders[13,14]. A crucial insight from these preclinical studies is the sex-dependent nature of many effects exerted by the gut microbiota on the brain[15]. Additionally, these

studies emphasize the existence of sensitive periods in early life during which the gut microbiota plays a pivotal role in shaping the formation and function of neural circuits.

In humans, the maturation of the gut microbiota occurs during the first years of postnatal life, coinciding with critical neurodevelopmental processes such as synaptogenesis, myelination, and synaptic pruning[16]. This period also marks the onset of neurodevelopmental disorders like autism spectrum disorder (ASD) and attention-deficit/hyperactivity (ADHD). Recent studies have uncovered a causative role of the gut microbiota in infant cognition, pointing to the modulation of histidine metabolite levels as a potential underlying mechanism[17].

There is a growing recognition that neurodevelopmental and psychiatric disorders often coexist with GI problems and an altered gut microbiota. Moreover, an increasing body of preclinical and epidemiological studies suggests that early-life antibiotic exposure, which reduces microbiota diversity, could have detrimental effects on neurodevelopmental trajectories, potentially contributing to behavioral and psychological disturbances emerging in childhood. The current challenge lies in translating findings from animal models into humans and unraveling the intricate and dynamic interactions between the microbiota and the developing brain.

The gut microbiota and ASD

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with an early onset, characterized by challenges in social communication and interaction, along with the presence of restricted, repetitive behaviors, and atypical sensory processing [for a review, see[18]]. The global prevalence of ASD is currently estimated at 1%[19]. The manifestations of ASD are heterogeneous, spanning a spectrum of symptoms that range from individuals with intellectual disability and limited language abilities to those with average or above-average intellectual capacities and typical language development. Additionally, many children with ASD may encounter dysfunction in the gastrointestinal (GI) and immune systems, along with a variety of concurrent somatic and psychiatric conditions, such as sleep disorders, epilepsy, and anxiety.

Several studies have indicated that GI symptoms, such as abdominal pain, diarrhea, constipation, and flatulence, are more prevalent in children diagnosed with ASD compared to their neurotypically developing peers [for a review, see (20)]. These GI symptoms correlate positively with the severity of behavioral issues such as irritability, aggression, and repetitive behaviors. Almost two decades ago, a small open-label study observed that treatment with oral vancomycin (a non-absorbable antibiotic active against Gram-positive bacteria) resulted in short-term benefits in a small group of children with regressive-onset autism[21]. While antibiotics are not a suitable intervention for managing ASD, this study was among the first to propose a link between the gut microbiota and ASD. Subsequent cross-sectional studies have consistently reported an altered gut microbiota composition in children and adolescents with ASD. This includes lower gut bacterial diversity and a reduced presence of beneficial bacteria, such as *Bifidobacterium* species, along with an increased abundance of potentially pathogenic bacteria within the *Desulfovibrio* and *Clostridia* genera[22]. However, consensus regarding the extent of these changes or the existence of a specific microbial signature associated with ASD remains limited.

It is worth mentioning that most of these studies were conducted several years after children received the diagnosis of ASD and did not adequately record detailed dietary information or potential medical use. A recent study by Yap and colleagues provided evidence that ASD-associated gut microbiota changes can be attributed largely to a lack of dietary diversity[23]. It is well-known that children with ASD often exhibit selective eating patterns and are more frequently exposed to antibiotics during the first years of life, which can adversely impact the gut microbiota. Nevertheless, the causal role of the gut microbiota in ASD is supported by preclinical studies, encompassing genetic (*e.g.,* Shank3B mutant mice), environmental (*e.g.*, valproic acid, germ-free, and maternal high-fat diet), and idiopathic rodent models of ASD (BTBR T+ Itpr3tf/J mice) [for a review, see[24]]. Additional support stems from studies transferring the fecal gut microbiota from autistic children into GF mice, resulting in behavioral and molecular changes relevant to this condition[25]. However, the specific role of the gut microbiota in contributing to or modifying the likelihood of ASD onset before any dietary changes remains unclear. Recent multi-omics analysis has emphasized the limitations of cross-sectional cohort studies (26), advocating for prospective, longitudinal multi-omics studies paired with comprehensive patient metadata to elucidate the intricate role of the gut microbiota in ASD.

Early-life microbiome differences in infants at elevated likelihood of developing ASD

ASD is currently acknowledged as a neurodevelopmental condition influenced by a range of factors, encompassing genetic susceptibility, environmental risks, and gene-environment interactions. Among these factors, having a sibling with ASD is identified as a well-validated risk factor, with studies consistently indicating a higher prevalence among siblings and in families with a history of ASD[18]. Research has shown that approximately 50% of younger siblings of children with ASD exhibit atypical development, and of this group, around 20% are eventually diagnosed with ASD, while another 30% display delays or deficits in other developmental or behavioral domains[27].

Using a prospective longitudinal study design, we recently examined the developmental profile of the fecal microbiota and metabolome in infants with and without a family history

of ASD (in first- or second-degree relatives) across the first 3 years of life[28]. At 5 months of age, we observed pronounced alterations in the gut microbiota composition of infants at elevated likelihood (EL) of developing ASD (*i.e.*, siblings of children with ASD) compared to low-likelihood (LL) infants (*i.e.*, infants without a family history of ASD). Specifically, infants in the EL group harbored fewer beneficial *Bifidobacterium* species (*B. bifidum*, *B. longum*, and *B. Bifidobacterium kashiwanohense*) and more *Clostridium* species (*C. bolteae*, *C. difficile*, *C. clostridioforme*, *C. neonatale*) compared to infants in the LL group. Members of the genus *Bifidobacterium* are among the first colonizers of the neonatal human gut and have been associated with various health benefits (*e.g.*, folate production, protection against pathogens, and development of the immune system). In contrast, *Clostridium* species, previously linked to ASD, are considered pathobionts and are responsible for inflammation when homeostasis is disrupted.

Untargeted metabolic profiling highlighted that infants in the LL group excreted greater amounts of fecal γ-aminobutyric acid (GABA), which progressively declined with age[28]. In contrast, infants in the EL group did not display similar developmental changes, as GABA remained consistently low across the first 36 months of life[28]. Furthermore, integrated microbiome-metabolome analysis revealed a strong positive correlation between the identified *Bifidobacterium* species and GABA, as well as negative associations with *Clostridium* species[28]. These observations raise the possibility that competition between *Clostridium* and *Bifidobacterium* species may exist, leading to a reduced availability of GABA in the infant gut. To test this hypothesis, we used a simplified *in vitro* model with different ratios of the identified Bifidobacterium and Clostridium species in the presence of GABA and its metabolic precursors[28]. Fascinatingly, *in vitro* experiments revealed that *Bifidobacterium* species can produce GABA while *Clostridium* species can consume it, indicating that a delicate balance exists between these bacterial genera in the infant gut, with consequences for the bioavailability of GABA and its modulatory effects on the infant host.

Emerging evidence suggests that the development of the infant gut microbiota is also influenced by host genetics, albeit subtly and with an impact limited to specific bacterial species[29]. The absence of major confounding perinatal risk factors, such as preterm birth and antibiotic exposure, in the above cohort of infants suggests a role for host genetic risk factors in the observed early-life differences in gut microbiota composition and functionality among infants in the EL group. Notably, recent studies indicate that many high-confidence risk genes for ASD are expressed not only in the developing brain but also in the developing gut[30]. Furthermore, recent preclinical studies demonstrate that mutations in some of these genes (*e.g.*, Shank3B mutant) alter the enteric nervous system, resulting in abnormal GI motility and structural changes in the GI tract [for a review, see [24]]. These findings suggest that genetic variants previously linked to behavioral symptoms in ASD could contribute to the development of an atypical gut microbiota due to alterations in the host gut environment.

Potential role of bacterial-derived GABA in brain development

GABA serves as the primary inhibitory neurotransmitter in the central nervous system (CNS) and plays a significant role in various physiological and psychological processes. Disruptions in the central GABAergic system have been linked to the neurobiology of numerous neurodevelopmental and psychiatric disorders, including ASD [for a review, see[31]]. However, during early life, GABAergic synaptic transmission is excitatory and contributes significantly to brain development. Dysfunction in the GABAergic system upsets the delicate balance between excitatory and inhibitory (E/I) signals in the brain, thereby affecting the structure and function of neural circuits. Indeed, an altered E/I neurotransmission ratio in cortical networks has been proposed as a potential neurobiological pathway underlying cognitive symptoms in ASD.

Over recent decades, research has revealed that certain commensal gut bacteria produce neurotransmitters like dopamine, serotonin, and GABA. Various members of the *Bifidobacterium* genus, including *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium longum subsp. infantis*, and *Bifidobacterium adolescentis*, have been identified as GABA producers (32). It remains unclear whether bacterial-derived GABA present in systemic circulation enters the brain. For instance, a study by Luck and colleagues demonstrated that GF mice mono-colonized with GABA-producing *Bifidobacterium dentium* exhibited elevated fecal GABA concentrations but no changes in brain GABA levels[33]. Nonetheless, there is indication that the central GABA system can be influenced through the vagus nerve and enteric nervous system. A seminal study by Bravo and colleagues demonstrated that the intake of *Lactobacillus reuteri*, a probiotic with anti-inflammatory properties, can regulate emotional behavior and central GABA receptor expression in mice through the vagus nerve (34). Other studies have implicated GABA-producing species, such as *Bifidobacterium infantis*, with the early-life programming of the immune system[35], suggesting the potential for bacterial-derived GABA to indirectly modulate brain development and subsequent behavior through multiple pathways.

The maternal gut microbiota in neurodevelopment

The maternal-fetal environment plays an important role in shaping fetal brain development and long-term neurodevelopmental trajectories, including susceptibility to neurodevelopmental and psychiatric disorders in childhood and adulthood. In recent times, focus has intensified

on the role of maternal gut microbiota not only in maternal health during pregnancy but also in fetal well-being and subsequent neurodevelopmental outcomes [for a review, see[36]]. Nutrients and bioactive compounds vital for fetal development are transferred from the maternal circulation to the developing fetus, and the composition of maternal gut microbes can significantly impact this process. Using GF mice, Braniste and colleagues explored the influence of microbiota on the development of the BBB, a process that initiates early in fetal life and continues into early postnatal stages [6]. The study revealed increased BBB permeability in GF mice from fetal life to adulthood, suggesting the involvement of maternal gut microbiota in BBB formation and maturation. Furthermore, the authors demonstrated that the short-chain fatty acid (SCFA) butyrate could restore BBB integrity in adult GF mice. In a parallel vein, Erny and colleagues discovered that administering a mix of SCFAs, such as propionate, acetate, and butyrate, could rectify both the immature state and impaired function of microglia in adult GF mice[4].

Recently, Kimura and colleagues showed that SCFAs derived from the maternal gut microbiota could be transported to the fetus and sensed through G protein-coupled receptors like GPR41 in the developing sympathetic nervous system[37]. Importantly, they demonstrated that maternal-derived SCFAs play a vital role in protecting offspring from high-fat-diet-induced metabolic syndrome and obesity later in life, underscoring the significance of the maternal gut microbiota in neurodevelopment. In another investigation, Vuong and colleagues demonstrated that maternal microbial-derived metabolites shape fetal brain development and function, even in the absence of environmental challenges[38]. The study revealed that the maternal gut microbiota regulates metabolites, such as trimethylamine-N-oxide and hippurate, not only in maternal serum but also in the brains of fetal offspring, promoting fetal thalamocortical axonogenesis. Furthermore, recent research emphasized the importance of host-microbial symbiosis during pregnancy, indicating that maternal gut microbiota and microbial metabolites like SCFAs promote placental growth and vascularization in mice[39]. These findings emphasize the necessity to further understand the impact of maternal microbial-derived metabolites or components on the prenatal brain development of offspring and identify whether specific neural circuits in the developing brain are particularly sensitive to such modulation.

Concluding remarks

Accumulating evidence from both preclinical and clinical studies suggests that common perinatal risk factors, such as antibiotic exposure, may disrupt the maturation of the infant gut microbiota, potentially leading to adverse consequences for early-life gut-brain interactions. However, the exact role of the gut microbiota in the onset of neurodevelopmental disorders, such as ASD, remains elusive. Our preliminary study on infants with a family history of ASD presents compelling evidence supporting the impact of the gut microbiota on behavioral variations emerging around 3 years of age. There is an urgent need for multi-center prospective longitudinal studies following infants at elevated risk for ASD from pregnancy through the early postnatal years. These studies should encompass comprehensive metadata, including genetic information of infants and their families, dietary habits, perinatal risk factors, and relevant clinical outcomes, alongside multi-omics approaches.

The first years of postnatal life represent a period of rapid changes in brain structure and function. The neonate brain grows from about 36% to about 80-90% of its adult volume by the age of 2 years. During this period, there are significant changes in neural circuit formation, including extensive outgrowth of dendrites and axons, rapid synapse formation (synaptogenesis), expansion of glial cells, and myelination. The concurrent growth of the brain and maturation of the infant gut microbiota indicates that this is not only a 'critical window' of developmental vulnerability but also a period of opportunity in which microbiota-based interventions may have their maximal effects on neural circuits. Understanding the molecular mechanisms linking the gut microbiota and the developing brain is crucial for targeted interventions in infants at risk for neurodevelopmental and psychiatric disorders.

Acknowledgments

Research conducted in the laboratory of R.D.H., as cited in this review, has received support from grants provided by the Swedish Research Council, The Swedish Brain Foundation, the Olle Engkvist Byggmästare Foundation, and the Frimurare Barnhus Foundation

References

1. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. Gut. 2019; 68: 1108-14.
2. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. Science. 2012 336:1268-73.
3. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. Physiol Rev. 2019; 99: 1877-2013.
4. Erny D, Hrabe de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. Nat Neurosci. 2015; 18: 965-77.
5. Thion MS, Low D, Silvin A, Chen J, Grisel P, Schulte-Schrepping J, et al. Microbiome influences prenatal and adult microglia in a sex-specific manner. Cell. 2018; 172: 500-516.e16.
6. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Toth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. Sci Transl Med. 2014; 6: 263ra158.
7. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TG, Claesson MJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. Transl Psychiatry. 2016; 6: e774.

8. Arentsen T, Raith H, Qian Y, Forssberg H, Diaz Heijtz R. Host microbiota modulates development of social preference in mice. Microb Ecol Health Dis. 2015; 26: 29719.
9. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. Mol Psychiatry 2013; 18: 666-73.
10. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108: 3047-52.
11. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. Neurogastroenterol Motil. 2011; 23: 255-64, e119.
12. Sherwin E, Bordenstein SR, Quinn JL, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and the social brain. Science. 2019; 366: eaar2016.
13. Lum GR, Olson CA, Hsiao EY. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. Neurobiol Dis. 2020; 135: 104576.
14. Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, Momin EN, Francis MB, Britton RA, et al. Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder. Neuron. 2019; 101: 246-259 e6.
15. Jaggar M, Rea K, Spichak S, Dinan TG, Cryan JF. You've got male: Sex and the microbiota-gut-brain axis across the lifespan. Front Neuroendocrinol. 2020; 56: 100815.
16. Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. Trends Mol Med. 2014; 20: 509-18.
17. Cerdo T, Ruiz-Rodriguez A, Acuna I, Torres-Espinola FJ, Menchen-Marquez S, Gamiz F, et al. Infant gut microbiota contributes to cognitive performance in mice. Cell Host Microbe. 2023; 31: 1974-1988.e4.
18. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6: 5.
19. Zeidan J, Fombonne E, Scorah J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. Autism Res. 2022; 15: 778-90.
20. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. Biol Psychiatry. 2017; 81: 411-23.
21. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Vaisanen ML, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. J Child Neurol. 2000; 15: 429-35.
22. Andreo-Martinez P, Rubio-Aparicio M, Sanchez-Meca J, Veas A, Martinez-Gonzalez AE. A meta-analysis of gut microbiota in children with autism. J Autism Dev Disord. 2022; 52: 1374-87.
23. Yap CX, Henders AK, Alvares GA, Wood DLA, Krause L, Tyson GW, et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. Cell. 2021; 184: 5916-5931.e17.
24. Alamoudi MU, Hosie S, Shindler AE, Wood JL, Franks AE, Hill-Yardin EL. Comparing the gut microbiome in autism and preclinical models: A systematic review. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 905841.
25. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. Cell. 2019. 177: 1600-1618.e17.
26. Morton JT, Jin DM, Mills RH, Shao Y, Rahman G, McDonald D, et al. Multi-level analysis of the gut-brain axis shows autism spectrum disorder-associated molecular and microbial profiles. Nat Neurosci. 2023; 26: 1208-17.
27. Ozonoff S, Young GS, Belding A, Hill M, Hill A, Hutman T, et al. The broader autism phenotype in infancy: when does it emerge? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014; 53: 398-407.e2.
28. Zuffa S, Schimmel P, Gonzalez-Santana A, Belzer C, Knol J, Bolte S, et al. Early-life differences in the gut microbiota composition and functionality of infants at elevated likelihood of developing autism spectrum disorder. Transl Psychiatry. 2023; 13: 257.
29. Palmeira O, Matos LRB, Naslavsky MS, Bueno HMS, Soler JP, Setubal JC, et al. Longitudinal 16S rRNA gut microbiota data of infant triplets show partial susceptibility to host genetics. iScience. 2022; 25: 103861.
30. Niesler B, Rappold GA. Emerging evidence for gene mutations driving both brain and gut dysfunction in autism spectrum disorder. Mol Psychiatry. 2021; 26: 1442-4.
31. Zhao H, Mao X, Zhu C, Zou X, Peng F, Yang W, et al. GABAergic system dysfunction in autism spectrum disorders. Front Cell Dev Biol. 2021; 9: 781327.
32. Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, Ruas-Madiedo P, Sanchez B, Margolles A. Bifidobacteria and their health-promoting effects. Microbiol Spectr. 2017; 5.
33. Luck B, Horvath TD, Engevik KA, Ruan W, Haidacher SJ, Hoch KM, et al. Neurotransmitter profiles are altered in the gut and brain of mice mono-associated with Bifidobacterium dentium. Biomolecules. 2021; 11: 1091.
34. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108: 16050-5.
35. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, Pou C, Henckel E, Arzoomand A, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. Cell. 2021; 184: 3884-3898 e11.
36. Bolte EE, Moorshead D, Aagaard KM. Maternal and early life exposures and their potential to influence development of the microbiome. Genome Med. 2022; 14: 4.
37. Kimura I, Miyamoto J, Ohue-Kitano R, Watanabe K, Yamada T, Onuki M, et al. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice. Science. 2020; 367: eaaw8429.
38. Vuong HE, Pronovost GN, Williams DW, Coley EJL, Siegler EL, Qiu A, et al. The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice. Nature. 2020; 586: 281-6.
39. Pronovost GN, Yu KB, Coley-O'Rourke EJL, Telang SS, Chen AS, Vuong HE, et al. The maternal microbiome promotes placental development in mice. Sci Adv. 2023; 9: eadk1887.

Comunicaciones Orales

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024;5(1):194-201

USOS CLÍNICOS-INMUNONUTRICIÓN

Efectos de los polifenoles sobre la producción de gas intestinal en individuos sanos: estudio clínico, metagenómico y metabolómico.

Barber C[1], Sabater C[2], Frutos MD[3], Vallejo F[3], Guyonnet D[4], Guarner F[1], Espín JC[3], Margolles A[2], Azpiroz F[1]. *[1]Unidad de Investigación del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. [2]Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. [3]CEBAS-CSIC Murcia. [4]Symrise Taste, Nutrition & Health. Rennes, France.*

Antecedentes. Los polifenoles tienen propiedades prebióticas, pero no se conoce su efecto sobre la producción de gas intestinal y las sensaciones digestivas.

Objetivo. Correlacionar la producción de gas intestinal, las sensaciones digestivas, la composición y función de la microbiota intestinal y los metabolitos en orina y heces tras el consumo de polifenoles.

Métodos. A sujetos sanos (n= 23) se les administró una mezcla de bayas rica en polifenoles durante 18 días. Los siguientes parametros se midieron antes, al principio y al final del periodo de administración: i) evacuaciones de gas anal (número de evacuaciones por día); ii) sensaciones digestivas (mediante escalas diarias); iii) taxonomía y funciones metabólicas de la microbiota fecal (mediante secuenciación en escopeta); iv) metabolitos en orina (mediante metabolómica no dirigida); v) ácidos biliares y ácidos grasos de cadena corta en heces (mediante análisis UPLC-QTOF-MS y GC-MS).

Resultados. La administración de polifenoles inicialmente aumentó la evacuación de gases anales e indujo sensaciones relacionadas digestivas (plenitud, flatulencia, distensión abdominal); a los 18 días de administración estos efectos revirtieron, lo que indica que la microbiota intestinal metaboliza los polifenoles y se adapta a su consumo continuado. De hecho, la composición y funcionalidad de la microbiota se adaptaron, presentando correlaciones significativas entre algunos microorganismos, ácidos biliares fecales y sensaciones digestivas; específicamente, *L. pectinoschiza* se asoció positivamente con la sensación de bienestar digestivo.

Conclusión. Estos datos preliminares sugieren que el consumo de polifenoles induce una adaptación de la microbiota intestinal, con efectos beneficiosos sobre el metabolismo del gas intestinal y las sensaciones digestivas, que puede tener aplicación para el tratamiento de los trastornos funcionales digestivos.

Efectos del probiótico *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bl-04 en las arrugas y la hidratación de la piel.

Ibarra A. *IFF. Kantvik, Finland.*

Introducción. Se ha sugerido que los factores dietéticos y la nutrición equilibrada influyen en el envejecimiento de la piel. El eje intestino-piel es un término vagamente definido que describe la interacción entre el sistema digestivo, el sistema inmunológico y la piel. Se ha demostrado que dolencias como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, la psoriasis, el acné y la dermatitis atópica tienen vínculos etiológicos con el intestino y la piel. Sin embargo, los efectos de los probióticos consumidos por vía oral sobre las arrugas y la hidratación de la piel no han sido estudiados exhaustivamente.

Métodos. El probiótico *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bl-04 (Bl-04) fue primero evaluado en un modelo *in vitro* de fibroblastos dérmicos humanos expuestos a la citocina proinflamatoria TNF-α con el fin de valorar su capacidad en la síntesis de colágeno, la producción de MMP-1 y la modulación de otras citocinas proinflamatorias. En humanos, se llevó a cabo un estudio aleatorizado, controlado con placebo y triple ciego en 148 voluntarias coreanas sanas de edades comprendidas

entre 33 y 60 años, a las que se les administraron $1,75\times10^9$ unidades formadoras de colonias (UFC) de Bl-04 (N = 74) o placebo (N = 74) por día durante 12 semanas en la temporada de invierno. Las arrugas faciales (con imágenes tridimensionales, 3D), la hidratación de la piel, la pérdida transepidérmica de agua (TEWL), la elasticidad y el brillo se evaluaron al inicio y cada 4 semanas durante la intervención. También se analizaron evaluaciones subjetivas basadas en cuestionarios sobre la eficacia y usabilidad del producto.

Resultados. El estudio *in vitro* demostró que Bl-04 equilibra la homeostasis del colágeno durante la inducción de TNF-α. En humanos, el consumo de Bl-04 fue seguro y mejoró significativamente los parámetros de las arrugas en el rostro (área y volumen total de las arrugas, profundidad promedio de las arrugas y rugosidad promedio aritmética (Ra)) con respecto al placebo a las 4 semanas, un efecto que fue más pronunciado en las mujeres más jóvenes (30-44 años). Sin embargo, los efectos de Bl-04 sobre los parámetros de las arrugas no difirieron significativamente en etapas posteriores de la intervención, cuando las condiciones ambientales se volvieron más favorables para la piel. La hidratación de la piel, TEWL, elasticidad y brillo fueron similares entre los grupos evaluados, al igual que las puntuaciones de evaluación subjetiva.

Conclusiones. El probiótico Bl-04 equilibra la homeostasis del colágeno *in vitro*. En humanos, el consumo oral de Bl-04 indujo un efecto positivo a corto plazo en la apariencia de la piel durante el invierno. Nuestro estudio clínico sugiere que las condiciones ambientales deben considerarse cuidadosamente en los ensayos de intervención cutánea y que la condición de la piel, la edad y otros factores, como el uso de máscaras protectoras, pueden afectar los parámetros evaluados.

¿Pueden los probióticos rejuvenecer la edad biológica y aumentar la longevidad? Aplicación del *Immunity Clock*.

Félix J[1], Díaz-Del Cerro E[1], Lambea M[1], Hernández P[1], Martínez de Toda I[1], Salazar N[2], Gueimonde M[2], Requena T[3], De la Fuente M[1]. *[1]Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid. [2]Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). [3]Departamento de Biotecnología de los Alimentos y Microbiología. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación. CIAL (CSIC).*

Cada individuo envejece a una determinada velocidad, siendo esta la que constituye su edad biológica (EB), más indicativa que la cronológica para saber cómo se está envejeciendo y la longevidad que se alcanzará. Una serie de funciones de las células inmunitarias, incorporadas en un modelo matemático llamado *"Immunity Clock"*, permite determinar la EB en humanos, pero se desconoce si esta repercute en la longevidad, por lo que se necesita cuantificar en animales con una longevidad corta, como los ratones, para poder comprobarlo. Por otra parte, se sabe que diferentes cepas probióticas como *Akkermansia muciniphila* (AKK) o *Lacticaseibacillus rhamnosus GG* (LGG) mejoran la función inmunitaria. El objetivo de este trabajo es conseguir un modelo matemático para ratón basado en parámetros inmunitarios, "*Immunity clock* murino", que permita determinar la EB en cada animal y comprobar su relación con la longevidad y, posteriormente, aplicarlo a animales que hayan ingerido estos probióticos. En leucocitos peritoneales de 202 ratones hembra (Swiss-ICR) de edades entre 39 y 120 semanas, se evaluaron 10 parámetros de función inmunitaria y se construyó el modelo mediante regresión lineal múltiple. Posteriormente se aplicó a animales viejos tras tomar durante 4 semanas AKK y adultos prematuramente envejecidos tras 4 semanas de ingestión de LGG y secontabilizó la longevidad. Los resultados muestran que la fagocitosis de macrófagos, la linfoproliferación frente a Concanavalina A, la actividad antitumoral *Natural Killer* y la quimiotaxis de linfocitos se incluyen en el modelo para determinar la EB en ratones, el cual se relacionó con la longevidad de cada animal. Además, la ingestión de las cepas de probióticos ensayadas rejuveneció la EB y permitió alcanzar una mayor longevidad. En conclusión, la ingestión de probióticos, concretamente de AKK y LGG, puede ser un recurso para rejuvenecer la EB y conseguir un envejecimiento saludable y una mayor longevidad.

Eficacia y seguridad del probiótico AB21 en niños con infecciones respiratorias comunes de origen vírico.

Espadaler Mazo J[1], Rodríguez-Palmero M[2], Martínez Figueroa MG[3], Andrade Platas DM[3]. *[1]Departamento R&D, AB-BIOTICS. Sant Cugat del Vallés, Barcelona. [2]Departamento Médico. AB-BIOTICS. Sant Cugat del Vallés, Barcelona. [3]Consulta Externa Pediátrica, Torre 2. Hospital Medica Sur. CDMX, México.*

Introducción. Los metaanálisis sugieren que algunos probióticos pueden ayudar a prevenir infecciones respiratorias agudas virales (IRAVs) y acortar su duración, pero con importante heterogeneidad. Además, los estudios suelen basarse en infecciones autodiagnosticadas o diagnosticadas por los progenitores, sin valoración clínica ni molecular (epidemiológica), reduciendo su fiabilidad. Recientemente, el probiótico AB21 logró mejorar síntomas y marcadores objetivos de respuesta inmune en pacientes con Covid19 confirmada, pero se desconoce su eficacia frente otros virus y en niños.

Metodología. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Se incluyeron niños a término de 6 meses a 5 años, con fiebre (>37,5°C), faringitis y síntomas de IRAV según criterio clínico, a no más de 48h del inicio de los síntomas. La intervención consiste en probiótico AB21 (*L. plantarum* CECT7484, CECT7485 y CECT30292 más *P. acidilactici* CECT7483, 2×10^9 UFC totales) o placebo, dos veces al día, durante 15 días. Se recolectaron hisopados nasofaríngeos

para determinar la etiología mediante PCR multiplex de 18 virus respiratorios comunes. Los progenitores rellenaron un diario con la temperatura corporal máxima, puntaje de malestar (escala FLACC, Merkel 1997), presencia de rinorrea, congestión y tos. Se controló la medicación con AINES y antihistamínicos y se excluyeron niños que presentaban síntomas sugestivos de (co)-infección bacteriana.

Resultados. Se aleatorizaron 75 niños, siendo comparables los grupos en edad, sexo, lactancia materna y pauta vacunal. Se observó una reducción significativa en los días de fiebre (con y sin ajuste por severidad basal). No hubo diferencias significativas en el uso total de medicación controlada. Los agentes etiológicos observados más comunes incluyen rinovirus, virus respiratorio sincitial, adenovirus y coronavirus. La intervención fue bien tolerada.

Conclusiones. El probiótico AB21 ayudó a mejorar el curso de la IRAV. Para obtener resultados fiables en IRAVs, conviene realizar estudios contra placebo, en pacientes bien caracterizados y con diagnóstico clínico y molecular.

Consumo de carne, perfil de ácidos grasos séricos y su relación con la microbiota intestinal.

Rueda-De Torre I[1,2,3], Santaliestra-Pasías AM[1,2,3,4], Plaza-Díaz J[5,6,7], Miguel-Berges ML[1,2,3,4], Gil A[3,6,8], Grasa L[2,4,9], Campo MM[4,10], Santolaria P[10,11], Moreno LA[1,2,3,4]. *[1]GENUD Research Group. Universidad de Zaragoza. [2]IIS Aragón. [3]Centro Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Instituto de Salud Carlos III. [4]Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2). Universidad de Zaragoza. [5]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Facultad de Farmacia.Universidad de Granada. [6]IBS. Granada. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. [7]Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute. [8]Facultad de Farmacia e Instituto de Nutrición y Tecnología. Universidad de Granada. [9]Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense. Universidad de Zaragoza. [10]Departamento de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Zaragoza. [11]Instituto Universitario de Ciencias Ambientales. Universidad de Zaragoza.*

Introducción. El consumo de carne roja se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular y la microbiota intestinal surge como mediador entre la ingesta dietética y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Metodología. Ensayo clínico cruzado y aleatorizado con dos períodos experimentales de 8 semanas. Diecisiete adultos jóvenes que realizaban la comida del mediodía en residencias universitarias fueron asignados a consumir 3 veces por semana carne de ternera de raza Pirenaica (Grupo intervención) o pollo (Grupo control). Al inicio y final de cada periodo, se realizó un estudio clínico con analítica sanguínea y recogida de muestras de heces. La microbiota intestinal se obtuvo por amplificación y secuenciación de las regiones variables (V3-V4) del gen 16S rRNA y los perfiles de ácidos grasos se analizaron mediante cromatografía de gases. La alfa-diversidad se evaluó mediante la riqueza específica, utilizando los índices de Fisher y de Pielou. Se realizaron correlaciones de Spearman para evaluar la asociación entre la diversidad de la microbiota intestinal y los niveles séricos de ácidos grasos.

Resultados. En el grupo intervención, se observó una correlación positiva de la riqueza y el índice de Fisher con los niveles séricos de ácido docosahexaenoico (p= 0,036; p= 0,025) y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) ω-3 (p= 0,036; p= 0,025). En el grupo control, se observó una correlación positiva entre la riqueza y el índice de Fisher con los niveles séricos totales de AGPI (p= 0,009; p= 0,001), y una correlación negativa con los niveles séricos de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) (p= 0,006; p= 0,008). Con el índice de Pielou se observó una correlación positiva con los niveles séricos de AGMI (p= 0,009) y negativa con los niveles séricos de AGPI totales (p= 0,013) y AGPI ω-6 (p= 0,019).

Conclusiones. Una mayor diversidad y riqueza se relacionan con mayores niveles de AGPI en ambas intervenciones, específicamente AGPI w-3 en el grupo intervención y AGPI ω-6 en el grupo control.

El metaboloma de *Limosilactobacillus fermentum* protege la tumorigénesis colorrectal a través de la vía TLR5-NF-kB-p53.

Molina Tijeras JA[1], Ruiz Malagón AJ[1], Hidalgo-García L[1], Rodríguez-Sojo ML[1], García García J[1], Gbati L[1], Díez Echave P[1], Vezza T[1], López Escanez L[1], Rodríguez Sánchez MJ[1], Pérez del Palacio J[2], Bañuelos Ó[3], Olivares M[3], Rodríguez Cabezas ME[1], Rodríguez Nogales A[1], Gálvez J[1]. *[1]Departamento de Farmacología. Centro de Investigación Biomédica. Universidad de Granada. Granada. [2]Fundación MEDINA. Granada. [3]Biosearch Life. Granada.*

Introducción/Objetivos. La inflamación intestinal contribuye al cáncer colorrectal (CCR) al activar oncogenes e inhibir la apoptosis. Este estudio evalúa el efecto del probiótico *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 en diferentes modelos experimentales de CCR, centrándose en su impacto en el microbioma.

Metodología. El efecto supresor de tumores de *L. fermentum* se evaluó en un modelo experimental de CCR inducido por azoximetano (AOM) /dextrano sulfato sódico (DSS) y uno genético (ratón $Apc^{Min/+}$). La microbiota intestinal se evaluó mediante secuenciación del ADN ribosómico 16S. También se ensayó el efecto del metaboloma de *L. fermentum* (LFCM) en diferentes líneas celulares de CCR, dónde se evaluó la proliferación celular, la apoptosis y la distribución del ciclo celular. También se analizó el efecto antitumoral de LFCM en un modelo de aloinjertos en ratones. Por último, se llevó a cabo la identificación de las moléculas responsables de su efecto mediante espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC-MS/MS) y espectrometría de masas dirigida.

Resultados. *L. fermentum* redujo significativamente la formación de tumores tanto en ratones $Apc^{Min/+}$ como en AOM/DSS, acompañada de una disminución de la expresión de los marcadores implicados en la proliferación tumoral. Además, indujo aumento en los niveles del gen supresor de tumores p53. También se observó una reducción en la infiltración de células inmunes mieloides, así como una disminución en la expresión de diferentes citocinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6, IL-12 e IL-23). El cultivo de células CRC con LFCM suprimió la proliferación celular y la formación de colonias. Además, LFCM promovió significativamente la apoptosis en células tumorales mediante la activación de la via TLR5-NF-kB-p53. En ratones con aloinjerto, la inyección intratumoral de LFCM consiguió reducir crecimiento del tumor subcutáneo. Finalmente, *L. fermentum* moduló la composición de la microbiota, que se ve alterada debido al proceso tumoral, recuperando la biodiversidad microbiana.

Conclusiones. Así, *L. fermentum* CECT5716 disminuye el desarrollo de tumores experimentales, revelando así un efecto antiproliferativo y proapoptótico *in vitro* e *in vivo*. Este efecto beneficioso está asociado a sus propiedades inmunomoduladoras. Por tanto, el probiótico *L. fermentum* podría considerarse un enfoque complementario en el tratamiento del CCR en humanos.

Maternal life-style interventions during pregnancy modulate the infant gut microbiota and neurocognitive development: a sub-analysis of the IMPACT BCN randomized clinical trial.

Genero M[1,2*], Cabrera R[3*], Casas I[1,2], Crispi F[1,4,5*], Larroya M[1,4], Castro-Barquero S[6,7], Benítez L[1,4], Youssef L[1,4,5], Nakaki A[1,3], Selma-Royo M[3], Arranz A[1], Izquierdo Renau M[2,8], Vieta E[9], Casas R[6,7], Estruch R[6,7], Gratacos E[1,2,4,5], Crovetto F[1,2], Collado MC[3]. *[1]BCNatal. Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu. University of Barcelona. Barcelona. [2]Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD). Barcelona. [3]Institute of Agrochemistry and Food Technology (IATA-CSIC). National Research Council. Paterna, Valencia. [4]Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. [5]Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBER-ER). Madrid. [6]Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERON). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. [7]Department of Internal Medicine Hospital Clinic. IDIBAPS. University of Barcelona. Barcelona. [8]Neonatology Department. Hospital Sant Joan de Déu. University of Barcelona. Barcelona. [9]Department of Psychiatry and Psychology. Hospital Clinic. Neuroscience Institute. IDIBAPS. University of Barcelona. CIBERSAM. Barcelona. *Equal contribution.*

Objective. To investigate how structured lifestyle interventions during pregnancy based on Mediterranean diet (MD) or Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR), might influence infants' gut microbiota in the first months of life.

Methods. In the IMPACT BCN randomized clinical trial conducted at a University Hospital in Barcelona, Spain (2017-2020), pregnant women at 19-23 weeks' gestation were randomly allocated into: a MD intervention, an MBSR program or non-intervention. Participants in the MD group received monthly educational sessions, extra-virgin olive oil and walnuts. Women in the MBSR group underwent an 8-week MBSR program adapted for pregnancy. Women in the non-intervention group received pregnancy care as per institutional protocols. Clinical and dietary information was collected. Neonatal development was evaluated with the Neonatal Neurobehavioral Assessment Scale (NBAS) at 1-3 months, and randomly selected participants collected offspring's fecal samples from the MD (n= 21), the MBSR (n= 25), and non-intervention (n= 14) groups at the same time. Infant microbiota profile was analyzed by 16S rRNA amplicon sequencing and targeted qPCR. Multivariate models were used to evaluate associations of infant microbiota, neurocognitive data, and each intervention.

Results. Infants' gut microbiota from both interventions groups reported significantly higher levels of *Bifidobacterium* genus compared to controls (MD p= 0.013, MBSR p= 0.045), and a lower level of the family Enterobacteriaceae (MD p= 0.041, MBSR p= 0.046). Additionally, in the MD group, *Bifidobacterium* was significantly associated with a higher consumption of maternal flavonols (p= 0.02). No significant differences were observed for alpha and beta diversity; however, differences were found between MD and MBSR when considering those participants whose mothers had high adherence to the interventions (Bray-Curtis R2= 0.08961; p= 0.002). Considering the neurodevelopmental outcome, a positive association was found between *Bifidobacterium* abundance and social interactive organization cluster at NBAS (Corr+; p= 0.036).

Conclusion. Promotion of life-style interventions during pregnancy have a beneficial effect on infant gut microbiota. In addition, there is a positive association between the neurodevelopmental outcome and the *Bifidobacterium* abundance.

MICROBIOLOGÍA-VETERINARIA

Christensenella minuta DSM 22607 and food restriction manage age-related disorders *in vivo*.

Kropp C[1], Ríos Covián D[1], Auger S[1], Langella P[1], Claus S[2], Martin R[1]. *[1]INRAE. [2]Ysopia Biosciences.*

With age, the development of a chronic and low-grade inflammation throughout the human body can occur and be linked to the establishment of associated pathologies: this is known as inflammaging. Gut microbiota modulation is also observed with age in humans, promoting the establishment of age-related disorders. However, in the case of centenari-

ans and supercentenarians, a core of bacteria belonging to a subdominant species of gut microbiota increases with age and is associated with healthy aging, such as the *Christensenellaceae* family. The aim of this study was to assess the beneficial potential of *Christensenella minuta* DSM 22607, the most documented strain of *Christensenellaceae*, on aging and associated disorders. We firstly decided to compare young (6 months old) and old mice (19 months old) to validate the establishment of aging described in several articles. Then, we wanted to assess the effects of DSM 22607, comparing to our positive control group under food restriction (FR) and both treatments on aging-related disorders. We showed that our treatments had effects on intestinal barrier by preventing goblet cells (GC) depletion and increasing MUC2 production for FR. Then, DSM 22607 and FR showed anti-inflammatory effects by decreasing pro-inflammatory markers and modulating lymphocyte population, innate and NK cells at systemic and local levels. Furthermore, treatments modified gut microbiota composition and SCFA amounts. Metabolic parameters and bile acid (BA) composition were also improved following our treatments. These results confirmed the beneficial effects of FR during aging which improved intestinal barrier and highlighted the main role of *C. minuta* DSM 22607 in aging to manage age-related disorders and could be a lead for microbiota-based therapy to preserve the elderly healthy.

El trasplante fecal de ratones viejos a adultos deteriora la conducta, inmunidad y estado redox.

Baca Muñoz A[1], Félix Escalera J[1], Díaz Del Cerro E[1], Requena Rolania E[2], De La Fuente Del Rey M[1]. *[1]Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid. [2]CSIC.*

La microbiota intestinal se comunica bidireccionalmente con los sistemas homeostáticos (el nervioso y el inmunitario), lo cual es fundamental para el adecuado mantenimiento de la salud. Al envejecer hay un deterioro de esos sistemas, de la microbiota y de dicho dialogo, asociado a un aumento del estrés oxidativo. Aunque se ha propuesto recientemente que la microbiota tiene un papel importante en el envejecimiento, se desconoce si la administración de microbiota fecal procedente de animales viejos puede tener algún efecto negativo en adultos en este contexto. El objetivo del trabajo fue estudiar el efecto del trasplante de heces procedentes de ratones viejos sobre una serie de parámetros conductuales, de función inmunitaria y estado redox en ratones adultos. Se usaron ratones hembra Swiss adultas (8 meses) que se dividieron en 3 grupos (N= 10 cada uno): grupo experimental (tras un lavado previo intestinal con polientilenglicol recibieron 200 µL de heces de ratón viejo diluidas en PBS/3 días semana/2 semanas), grupo control de manipulación (recibieron heces de ratón adulto siguiendo el mismo procedimiento) y grupo control (sin manipulación). Tras esas dos semanas, todos los animales se sometieron a una serie de pruebas conductuales (valorando exploración y ansiedad) y posteriormente se extrajeron leucocitos peritoneales para analizar funciones inmunitarias (quimiotaxis y fagocitosis), la inflamación estéril (linfoproliferación basal) y estado redox (concentraciones del antioxidante glutatión reducido y del oxidante glutatión oxidado, y el cociente de ambos como indicador de estrés oxidativo). Los resultados muestran que los adultos que recibieron las heces de viejos tenían mayores niveles de ansiedad y menor exploración, menor respuesta fagocítica y quimiotáctica de macrófagos, mayor inflamación y estrés oxidativo. Podemos concluir que en ratones adultos la administración de muestras fecales de ratón viejo produce un deterioro conductual e inmunitario, con un aumento del estado oxidativo-inflamatorio, lo que supone una aceleración de su envejecimiento.

Enfermedad injerto contra huésped en niños: microbiota intestinal y marcadores inmunológicos fecales y plasmáticos.

Alba C[1], Vergara B[2], Palomino L[3], Velasco M[3], Di Campli M[3], Martín C[3], Vázquez JA[4], Aragón A[5], Jurado R[5], González M[2], Molina B[2], del Campo JA[6], García P[3], Muñoz A[3], Rodríguez JM[1], Muñoz RA[3], Herranz C[1]. *[1]Dpto. Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid. [2]Unidad de Oncología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. [3]Unidad de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. [4]Unidad de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Universitario San Pedro. Logroño. [5]Dpto. Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria. Universidad Complutense de Madrid. [6]Departamento de Análisis Clínicos. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.*

Introducción/Objetivos. El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) pretende restaurar la función medular. Desafortunadamente, puede conllevar la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). La EICH suele afectar a órganos asociados con una microbiota compleja, especialmente el intestino. En este contexto, los objetivos de este proyecto fueron conocer la composición del microbioma fecal de niños antes y después de recibir un trasplante medular, y su comparación cuando el procedimiento tuvo éxito y cuando se produjo la EICH. Paralelamente, se investigó el perfil inmunológico (citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento) en muestras de sangre y heces.

Metodología. Se reclutaron 42 pacientes pediátricos programados para TCH. Se obtuvieron muestras de sangre y heces, antes y después del procedimiento y, eventualmente, cuando se diagnosticó EICH. Se realizó un análisis metataxonómico (V3-V4, Illumina) de las muestras fecales y se analizó el perfil inmunológico de las muestras fecales y plasmáticas con el kit Pro™ Human Cytokine 27-plex (Bio-Rad) en la plataforma Bioplex 200.

Resultados. La abundancia relativa (medianas) de los géneros *Blautia* y *Escherichia/Shigella* fueron del 6,91 y del 0,01% antes el tratamiento. La de *Blautia* aumentó hasta el 12,39% en pacientes con una TCH exitosa mientras que pasó a un 0,02% en los casos de EICH, en los que, por el contrario, la abundancia de *Escherichia/Shigella* aumentó (3,77%). Las medianas para *Faecalibacterium* fueron de 15,4 y 12,3% en pacientes sin y con EICH, respectivamente, y para *Ruminococcus* de 9,8% y 7,2%, respectivamente. La concentración fecal de TNF-α y las concentraciones plasmáticas de IL-6 e IL-8 fueron más altas en las muestras procedentes de casos de EICH.

Conclusiones. Los resultados obtenidos sugieren que existen marcadores inflamatorios y de la microbiota intestinal asociados con la EICH en pacientes pediátricos que reciben TCH. En consecuencia, la modificación de la microbiota podría ser una estrategia terapéutica prometedora para evitar la EICH.

Evolución y dinámica del resistoma intestinal infantil.

Samarra Mas A[1], Cabrera-Rubio R[1], Martínez-Costa C[2], Collado MC[1]. *[1]Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos. [2]Universidad de Valencia.*

Introducción. La infancia es un período crítico caracterizado por la rápida adquisición y evolución de la microbiota intestinal y del resistoma, lo cual tiene efectos sobre la salud a corto y largo plazo. Por esta razón, el objetivo de este trabajo es proporcionar una visión integral de la evolución y dinámica del resistoma del neonato.

Métodos. En una primera fase, se realizó un cribado masivo de 384 ARGs en 20 muestras fecales de neonatos de la cohorte MAMI para identificar los ARGs más abundantes en nuestra muestra. Este preanálisis permitió perfilar el número de genes a estudiar de forma longitudinal en un mayor número de individuos y tiempos a lo largo de los primeros meses de vida. Se tuvieron en cuenta los posibles factores que influyen en la microbiota en este periodo como tipo de parto y lactancia materna entre otros.

Resultados. Tras el cribado masivo, se identificaron 45 ARGs que se estudiaron en 72 niños durante los primeros meses de vida (7 días, 1, 2 y 4 meses). El análisis de la composición de ARGs a lo largo del tiempo reveló cambios en composición y en cantidad. La mayoría de las resistencias a antibióticos se hicieron más evidentes a los 4 meses de edad. Una exploración más detallada de los factores moduladores resaltó el impacto del modo de parto en el resistoma de bebés tanto a los 7 días como a los 4 meses de edad, mientras que la influencia de la lactancia artificial se observó en bebés de 4 meses de edad, donde la composición de su resistoma fue distintiva.

Conclusiones. Este trabajo usa la cuantificación basada en qPCR para entender la dinámica del resistoma del intestino del lactante, observando un aumento general de la resistencia a los antibióticos a lo largo de los primeros meses de vida.

Eficacia de vesículas de *E. coli* como postbióticos en la infección por rotavirus en ratas lactantes.

Martínez-Ruiz S[1,2], Saez-Fuertes L[1,3], Cordero Alday C[1,2], Olivo-Martínez Y[1,2], Badia J[1,3], Baldomà L[1,3]. *[1]Departament de Bioquímica i Fisiologia. Facultat de Farmàcia i Ciències de L'Alimentació. Universitat de Barcelona. [2]Institut de Biomedicina de la UB (IBUB). Institut de Recerca Sant Joan de Déu (SJD). Barcelona. [3]Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA-UB). Barcelona.*

Introducción. El rotavirus (RV) constituye el principal agente etiológico de las infecciones diarreicas pediátricas. El probiótico *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) ha resultado ser eficaz mejorando la respuesta inmunitaria y evolución de la diarrea. Estudios previos indican que las vesículas extracelulares (EVs) de EcN y cepas comensales de *E. coli* estimulan la maduración intestinal e inmunitaria en ratas lactantes sanas.

Objetivo. Evaluar la eficacia de intervenciones basadas en EVs del probiótico EcN y del comensal EcoR12 en la mejora clínica y respuesta inmunitaria en un modelo de infección por RV en ratas lactantes.

Metodología. Desde el segundo día de vida se administraron a diario dosis equivalentes de EVs de EcN, EcoR12 o vehículo a las crías. La infección con RV (cepa SA-11) se realizó el quinto día. La obtención de muestras se hizo a día 8 y 16 de vida. La detección de anticuerpos anti-RV y la cuantificación de serotonina libre se realizaron con ELISA, las poblaciones linfocitarias en bazo se analizaron por citometría de flujo, la expresión de genes por RT-qPCR y la cuantificación de *goblet cells* por tinción de PAS en muestras de intestino delgado.

Resultados. Las crías administradas con las EVs de ambas cepas mostraron una menor incidencia y gravedad de la diarrea, menor eliminación de RV en heces, aumento en los niveles séricos de anticuerpos anti-RV, y una modulación de la composición linfocitaria en bazo. Asimismo, las EVs modularon la expresión de genes implicados en la respuesta inmunitaria innata (TLR2, CD68), en la biodisponibilidad y acción de la serotonina en motilidad intestinal y diarrea (SERT, HTR3), y aumentaron la expresión génica y proteica de MUC2.

Conclusión. Este estudio sugiere el uso potencial de las EVs de EcN y EcoR12 como postbióticos en la infección por RV, así como coadyuvantes para la vacunación anti-RV.

La ingesta regular de polifenoles asociada al microbioma intestinal induce efectos neuroprotectores en un modelo murino de enfermedad de Alzheimer.

Montero M[1], León-Espinosa G[2], Molinero N[1], Relaño de la Guía E[1], Bartolomé B[1], Moreno-Arribas MV[1]. *[1]Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación CIAL (CSIC-UAM). Madrid. [2]Departamento de Química y Bioquímica. Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo-CEU. Boadilla del Monte, Madrid.*

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un complejo trastorno neurodegenerativo que provoca un deterioro de la función cognitiva y la salud mental. Evidencias recientes sitúan a la microbiota intestinal como un importante factor de susceptibilidad en la EA al mostrar alteraciones específicas en la composición del microbioma de pacientes con Alzheimer y en modelos de roedores(1). Sin embargo, se desconoce si las alteraciones de la microbiota y su modulación por la dieta o factores ambientales pueden tener un efecto en el riesgo o la progresión a estadios más graves de la enfermedad.

Para entender la implicación de los polifenoles de la dieta y el microbioma intestinal en la fisiopatología y síntomas de la EA, hemos llevado a cabo una intervención dietética durante 6 meses en un modelo murino de taupatía (ratones transgénicos P301S) así como en ratones silvestres (C57 BL6/J) (N = 240 animales/genotipo) y se han evaluado factores neuronales, sistémicos e intestinales en el Alzheimer.

Al final de la intervención con polifenoles, los resultados muestran una clara tendencia a la reducción de la activación microglial para el marcador Iba-1 en el hipocampo de los ratones y, por tanto de la neuroinflamación, altamente significativo en el modelo murino de taupatía. Durante el desarrollo de la enfermedad también se observaron cambios en el metaboloma fecal relacionados con la intervención dietética, dependientes del genotipo, y una disminución significativa de la abundancia relativa de distintos géneros y especies de la microbiota asociadas con deterioro cognitivo y demencia.

Estos resultados indican que los polifenoles de la dieta podrian actuar en un proceso convergente mediado por el microbioma intestinal y los cambios neuronales derivados de la patogénesis de la EA, y por tanto favorecer mecanismos preventivos y de ralentización de la enfermedad, aliviando los síntomas y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía. 1) Molinero N, et al. Gut microbiota, an additional hallmark of human aging and neurodegeneration. Neuroscience. 2023; 518: 141-61.

El crecimiento del lechón se asocia con cambios en la estructura y actividad de la microbiota cecal.

Huenul Faundez E, González-Solé F, Pérez Hernández JF, Martín-Orúe S. *Servicio de Nutrición y Bienestar Animal (SNIBA). Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.*

La microbiota intestinal juega un papel importante en el desarrollo, por lo que diferencias tempranas en la colonización del tracto digestivo podrían explicar un diferente ritmo de crecimiento entre lechones. El objetivo de este estudio fue identificar las diferencias en la composición y actividad de la microbiota cecal de los lechones al final de la transición que puedan asociarse a diferentes ritmos de crecimiento durante la etapa de lactancia y/o transición. Se seleccionaron 46 lechones, machos y hembras, con bajo peso al nacimiento (< 1 kg) y al destete (d23 de vida; < 6 kg) y con diferentes ritmos de ganancia media diaria en lactación y transición: Lenta (139 g/d y 197 g/d) o Rápida (218 g/d y 275 g/d). Al final de transición (d58 de vida) se recolectaron muestras de contenido cecal para analizar los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la microbiota (16S rRNA). Los cerdos de crecimiento rápido en transición mostraron una tendencia a mayores concentraciones de AGCC totales (p = 0,083), propionato (p = 0,088) y butirato (p = 0,055). No se observaron diferencias en alfa ni beta diversidad, pero si algunas diferencias taxonómicas. A nivel de Filo, los lechones de menor crecimiento en lactación y en transición mostraron una mayor abundancia relativa de *Campilobacterota* (p = 0,022) y una menor abundancia de *Cyanobacteria* (p = 0,063). A nivel de género se observó un mayor impacto del crecimiento durante la lactación que durante la transición con más géneros diferenciales (14 *vs*. 7). En conclusión, la composición de la microbiota del lechón al final de la transición estuvo determinada en gran medida por el ritmo de crecimiento del animal durante el periodo de lactancia. Sin embargo, en términos de actividad fermentativa tuvo más impacto el crecimiento experimentado durante el periodo de transición.

Caracterización de la microbiota intestinal de deportistas profesionales colombianos: halterofilia y ciclismo de ruta.

Aya Aldana JV[1], Vega Romero LC[1], Muñoz Díaz CM[1], López Daza DF[2], Guzmán Silva MP[2], Martínez Medina DF[1], Cruz Saavedra LB[1], Castillo Castañeda AK[1], Quintero Barrantes KJ[3], González Soltero MR[3], Cala Molina MP[4], Ramírez González JD[1]. *[1]Centro de Investigaciones en Microbiología y Biotecnología. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. [2]Centro Latinoamericano de Nutrición (CELAN). Bogotá, Colombia. [3]Universidad Europea de Madrid. Madrid, España. [4]Centro de Metabolómica – Metcore. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.*

Introducción. La microbiota intestinal es una compleja comunidad de microorganismos que actúa en beneficio del hospedero, su composición y función puede verse afectadas por diversos factores tales como la dieta, ubicación geográfica, edad, y hábitos relacionados a la practica de actividad física o deporte. Estudios sugieren que el hecho de realizar actividad física a diferentes intensidades modifica la microbiota intestinal de forma diferente a la dieta, especialmente a nivel funcional ya que se ha observado un aumento significativo de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), mayor eficiencia en la degradación de compuestos y actividad genética relacionada al metabolismo del lactato.

Objetivo. El objetivo de este trabajo fue caracterizar la microbiota intestinal de deportistas colombianos de alto rendimiento, pertenecientes a las disciplinas de halterofilia y ciclismo de ruta.

Metodología. Se analizó la microbiota intestinal a partir de muestras fecales de 29 deportistas (n = 16 pesistas, n = 13 ciclistas

de ruta), bajo el enfoque de metagenómica tipo shotgun. En breve, se realizó la extracción de ADN del total de muestras, se comprobó la calidad y cantidad y se procedió con la secuenciación por medio de plataforma Illumina. Una vez obtenidas las lecturas cortas, se realizaron diferentes análisis bioinformáticos para obtener datos de composición y función de los microorganismos presentes en las muestras.

Resultados. Se calcularon las diversidades Alpha y Beta obteniendo un valor P de 0,0021286 para la prueba de Mann-Whitney en el índice Shannon y de 0,012 en el análisis de PCoA Bray-Curtis ($R^2 = 0,072$); lo que sugiere una diferencia significativa tanto en estructura como en composición de los grupos analizados. El análisis de la microbiota central permitió identificar que los taxones microbianos con mayor prevalencia en los deportistas colombianos fueron: *Faecalibacterium prausnitzi, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides fragilis, Bacteroides ovatus, Lachnospiraceae bacterium* GAM79*, Phocaeicola vulgatus, Odoribacter splanchnicus, Parabacteroides distasonis, Butyricimonas faecalis, Prevotella melaninogenica* y *Prevotella intermedia.*

Conclusiones. Los taxones identificados en las muestras de deportistas han sido reportados previamente como miembros activos y benéficos de la microbiota intestinal, principalmente para la degradación de carbohidratos, fermentación de fibras y producción de AGCC, especialmente de butirato. Es necesario realizar estudios complementarios para identificar la función de estos microorganismos y establecer si pueden influir en el rendimiento físico de los deportistas colombianos.

Posters

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2024; 5(1): 202-233

USOS CLÍNICOS SESIÓN 1

P1. Alteración de la microbiota intestinal en individuos con intolerancia a la histamina.

Sánchez-Pérez S[1], Comas-Basté O[2], Duelo A[2], Costa-Catala J[2], Iduriaga-Platero I[2], Veciana-Nogués T[2], Latorre-Moratalla ML[2], Vidal-Carou MC[2]. *[1]Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. [2]Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia. Campus de l'Alimentació de Torribera. Universitat de Barcelona (UB). Santa Coloma de Gramenet, Barcelona.*

Introducción. La intolerancia a la histamina surge de una inadecuada degradación de la histamina dietética a nivel intestinal debido a una reducción de la actividad de la enzima diamino-oxidasa. Dentro de los posibles orígenes de esta intolerancia, recientemente, se ha propuesto que una alteración en la composición de la microbiota intestinal podría ser una causa subyacente de esta intolerancia alimentaria. El objetivo de este estudio fue caracterizar la composición de la microbiota intestinal de individuos intolerantes a la histamina y compararla con el de una población sana.

Metodología. La microbiota intestinal se determinó mediante secuenciación masiva del gen 16S ARNr bacteriano de muestras fecales de 22 individuos diagnosticados de intolerancia a la histamina y 20 individuos sanos. Se determinaron los niveles de calprotectina en heces (marcador de inflamación intestinal) en los individuos intolerantes a la histamina.

Resultados. El grupo de individuos intolerantes mostró una mayor proporción del filum *Firmicutes* y el género *Blautia*, relacionados con enfermedades inflamatorias intestinales, en comparación con los individuos sanos ($p < 0,05$). El 36% de los intolerantes presentó también una concentración elevada de calprotectina en heces (> 50 µg/g) indicando la existencia de una posible inflamación intestinal en estos pacientes. Por otro lado, este mismo grupo mostró una menor proporción de bacterias asociadas a propiedades beneficiosas para la salud intestinal (filum *Bacteroidetes*, familia *Prevotellaceae*, género *Bifidobacterium* y especie *Faecalibacterium prausnitzii*) ($p < 0,05$). Además, el perfil de distribución de géneros y especies (beta-diversidad) fue significativamente diferente entre ambos grupos, siendo este más heterogéneo en el grupo de intolerantes a la histamina ($p = 0,006$).

Conclusiones. Estos resultados, aunque procedentes de una población de estudio reducida, parecen indicar que los individuos intolerantes a la histamina presentan un desequilibrio en la composición de su microbiota intestinal, especialmente caracterizado por bacterias relacionadas con una inflamación intestinal. No obstante, son necesarios más estudios que permitan elucidar si esta disbiosis es una posible causa o consecuencia de esta intolerancia.

P2. Desarrollo de estrategias dietéticas y dirigidas al microbioma basadas en la crononutrición para abordar el trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad: hipótesis, objetivos y diseño del proyecto.

Martínez-Raga J[1], Gámiz F[2], Balanzá V[3], Cervera P[1], Real A[1], López-Villaplana N[1], Arroyo M[4], Cenit MC[4]. *[1]Departmento de Psiquiatría y Psicología Clínica. Hospital Universitario Doctor Peset. Universidad de Valencia. Valencia. [2]Departamento de Psicobiología. Instituto de Neurociencias (CIBM). Universidad de Granada. Granada. [3]Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Médica. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. CIBERSAM, INCLIVA. Valencia. [4]Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC). Valencia.*

Introducción y objetivos. Existe una estrecha relación entre la disrupción circadiana y el TDAH, y la evidencia señala al sistema circadiano como una diana terapéutica de interés para abordar el trastorno. La microbiota intestinal (MI) exhibe una ritmicidad diurna, controlada en gran medida por las ingestas de alimentos, la cual regula los ritmos circadianos del huésped. El ayuno circadiano (AC) ha surgido como una estrategia para la mejora de la salud mental, principalmente a través de la modulación de la MI. Nuestro objetivo, en el marco del proyecto CronoNutriBiome, es evaluar por primera vez el impacto del AC sobre el TDAH, así como estudiar los mecanismos biológicos, incluido el papel de la MI, implicados en los posibles efectos terapéuticos.

Metodología. Mediante un estudio caso-control y un ensayo clínico de 12 semanas de AC en adultos, investigaremos la cronodisrupción relacionada con el TDAH, incluidas las alteraciones en las oscilaciones diurnas de la microbiota, así como el efecto del AC sobre el TDAH (disrupción circadiana, calidad de vida, cognición, comportamiento, inflamación y microbiota). Además, analizaremos posibles biomarcadores asociados al grado de adherencia y/o respuesta al AC. Finalmente, utilizando un modelo animal de TDAH, ratones libres de gérmenes y trasplante fecal, así como modelos avanzados *in vitro*/*ex vivo* del epitelio intestinal y el sistema nervioso entérico, profundizaremos en los mecanismos moleculares que pudieran vincular los resultados clínicos de la intervención y los cambios en la MI.

Conclusiones. La resincronización de los ritmos circadianos mediante la alineación regular de la ingesta de alimentos con los ritmos circadianos muy probablemente podrá mejorar los síntomas clínicos de los pacientes con TDAH y/o su calidad de vida mediante la modulación de la MI. Los resultados del proyecto se prevé puedan conducir al desarrollo de estrategias personalizadas, más seguras y fáciles de implementar, basadas en la cronobiología del microbioma y/o en la crononutriciónpara la mejora del TDAH.

P3. Uso de *Saccharomyces boulardii* para el tratamiento de SIBO. ¿Son todos iguales?

Abril Sánchez V, Ramírez Tejero JA, Martínez Lara A, Cotán Marín D. *Pronacera.*

Introducción/Objetivos. El sobrecrecimiento bacteriano es una acumulación excesiva de bacterias a nivel de intestino delgado. Dentro de la línea de tratamiento, uno de los abordajes recomendados se basa en el uso de probióticos para mejorar la salud intestinal. En este sentido, existen diferentes formulaciones con diferencias en cuanto a sus excipientes, lo que influye en su estabilidad, viabilidad y efectividad a nivel terapéutico. Por tanto, el objetivo de este estudio será el realizar una comparativa de 4 formulaciones de *S. boulardii* con distinta composición y evaluar su efectividad.

Métodos. Se seleccionaron 4 nutracéuticos, se identificaron los prospectos y se analizó el listado de ingredientes correspondiente a cada uno: Probiótico A, Probiótico B, Probiótico C y Probiótico D. Posteriormente, se valoraron las diferencias y se estudió su utilidad.

Resultados. El Probiótico A presenta almidón de maíz; en pacientes altamente sensibles puede provocar gases y molestias digestivas. El Probiótico B combina *S. boulardii* junto con diferentes cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, lo que supone un valor añadido interesante. Sin embargo, la presencia de prebióticos imposibilita su consumo para casos de SIBO con intolerancia a la fructosa. El Probiótico C cuenta con lactosa, fructosa y sorbitol; estos ingredientes excluyen a intolerantes a estos compuestos. Por último, el Probiótico D presenta maltodextrina como excipiente; la maltodextrina no se considera recomendable en SIBO, por lo que será necesario valorar la cantidad de la misma.

Conclusiones. Existe una amplia gama del probióticos en el mercado. Sin embargo, no todos pueden utilizarse de forma idéntica en función de la patología y clínica del paciente. Por ello, para poder garantizar un nutracéutico de calidad con eficacia terapéutica debemos seleccionar la cepa de interés, valorar la cantidad presente por cápsula o comprimido y analizar el listado de excipientes detenidamente. En definitiva, llevar a cabo una medicina personalizada.

P4. Microbiota intestinal y fístula anastomótica tras la cirugía de cáncer de colon: primeras aproximaciones.

Pérez-Matute P[1], García-Fernández C[2], Íñiguez M[1], Recio-Fernández E[1], de Toro M[3], Oteo JA[1]. *[1]Unidad de Enfermedades Infecciosas, Microbiota y Metabolismo. Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). Logroño y Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de La Rioja. Logroño. [2]Unidad Cirugía Colorrectal. Hospital Universitario San Pedro. Logroño. [3]Plataforma de genómica y bioinformática. Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). Logroño.*

Introducción/Objetivos. El cáncer de colon es una de las neoplasias más frecuentes. El tratamiento es su exéresis quirúrgica y posterior unión de los bordes de resección. Tras la cirugía, hasta un 8,7% de los pacientes puede desarrollar 'fístula/fuga anastomótica' (FA) con consecuencias que pueden ser muy graves. A pesar de los avances en las técnicas y cuidados peri-operatorios, el porcentaje de FA permanece estable. El objetivo de este trabajo fue investigar el papel de la microbiota intestinal en la incidencia de FA tras la cirugía de cáncer de colon.

Metodología. Estudio transversal observacional de 48 pacientes (12 fístulas y 36 no fístulas; razón 1:3). Se recogieron muestras de sangre 24 horas antes de la cirugía para analizar ácidos grasos de cadena corta (AGCC) mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS) y marcadores de translocación bacteriana (sCD14 y LBP) mediante tecnología Luminex. La microbiota fue analizada en muestras fecales (hisopado) mediante secuenciación del gen del rRNA

16S (Illumina MiSeq, 2x300 pb, *paired-end*). Se estudió la α y β-diversidad y la abundancia diferencial (plataforma QIIME2).

Resultados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en los AGCC ni en los marcadores de translocación bacteriana al comparar pacientes que desarrollaron FA frente a los que no. Sin embargo, la presencia de FA se asoció con valores inferiores de ácido acético (chi-cuadrado: 0,037) y con mayores niveles de sCD14 (15,8% *vs*. 38,9%). Tampoco se observaron diferencias en α y β-diversidad, aunque el análisis de abundancia diferencial (Lefse) demostró una composición bacteriana diferente a nivel de orden, familia y género.

Conclusiones. La microbiota intestinal podría explicar, al menos en parte, la mayor predisposición a sufrir FA tras cirugía de cáncer de colon y, con ello, favorecer el diseño de estrategias para disminuir su incidencia. Son necesarios más estudios para definir el significado de estos hallazgos.

P5. Evaluación del eje microbiota-mitocondria en pacientes con fibromialgia.

Durán González E, Ramírez Tejero JA, Martínez Lara A, Cotán D. *Pronacera.*

Introducción/Objetivos. La fibromialgia (FM) es una enfermedad crónica caracterizada por dolor crónico y fatiga, cuya prevalencia es del 6% de la población mundial. Aunque su etiología es aún desconocida, la falta de energía y los trastornos gastrointestinales característicos sugieren una estrecha relación entre el eje microbiota-mitocondria. La microbiota intestinal tiene un gran impacto en el metabolismo energético, donde la mitocondria juega un papel fundamental. Este orgánulo es abundante en tejidos como el músculo y el cerebro, muy demandantes de energía y afectados, comúnmente, en las pacientes de FM. De hecho, tanto la actividad mitocondrial como la microbiota está implicados en la inflamación, un sello distintivo de esta enfermedad. Por tanto, el objetivo de este estudio ha sido caracterizar la composición de la microbiota intestinal y el equilibrio mitocondrial en una cohorte de pacientes con FM.

Métodos. Se seleccionó un grupo de 10 pacientes de FM y 10 voluntarias sanas. La composición de la microbiota intestinal se determinó mediante secuenciación metagenómica de amplicones del gen ARNr 16S de bacterias, mientras que la composición del plasma se determinó por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS). La masa mitocondrial se evaluó mediante Western Blot. Para ello, se cuantificó la cantidad de proteína del canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC), marcador de masa mitocondrial, en células mononucleares de sangre periférica (PBMC).

Resultados. Los resultados han mostrado diferencias en los niveles de VDAC tanto en el plasma como en PBMCs, entre FM y voluntarias sanas. Además, se observa una composición diferencial de la microbiota intestinal entre ambos grupos.

Conclusión. Los resultados sugieren un desbalance en la microbiota intestinal y la biogénesis mitocondrial en FM. Estos hallazgos permiten explicar parte de la sintomatología de los pacientes y abre opciones a nuevos tratamientos no farmacológicos focalizados en la microbiota intestinal, aunque es necesario más investigaciones.

P6. Uso de probióticos como terapia adyuvante en la dermatitis atópica.

Dávila Terán T. *Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid.*

Introducción. La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria, refractaria y recidivante con una etiología multifactorial. El eje intestino-cerebro-piel podría estar implicado, una microbiota intestinal alterada modifica la producción de neurotransmisores y neuromoduladores que afectan al funcionamiento de la barrera cutánea y el sistema inmunitario. Modificaciones en la microbiota pueden suponer beneficios en esta enfermedad.

Material y métodos. Mujer de 29 años con antecedente de múltiples alergias alimentarias y dermatitis atópica desde la infancia sin respuesta a corticoterapia ni tratamiento inmunosupresor. Se inicia tratamiento biológico con tralokinumab 300 mg cada 15 días. Tras seis meses de tratamiento, persiste con recaídas frecuentes de dos o tres episodios mensuales, SCORAD de 45 y EASI de 48. Se inicia terapia adyuvante con un preparado probiótico compuestos por las cepas *B. breve* BB03, *B. lactis* BL04, *B. longum* BL05 y *B. bifidum* BB06 administrando una dosis diaria de 10^9 unidades formadoras de colonias durante 6 meses. Se realizaron controles cada mes evaluando el índice SCORAD y frecuencia de brotes.

Resultados. Tras dos meses de uso diario de probióticos con cepas de bifidobacterias la paciente presenta una exacerbación al mes y disminución de SCORAD a 30 y EASI de 35. A los 4 meses las exacerbaciones se alargan a una en 2 meses y medio y notable disminución de SCORAD a 18 y EASI de 25. Se finaliza seguimiento a los 6 meses donde reporta solo una exacerbación coincidiendo con situación de estrés, puntuaciones se mantienen entre 15 y 20.

Conclusión. El uso de probióticos como terapia adyuvante en la dermatitis atópica ha demostrado tener un efecto beneficioso con reducción de síntomas, estos alteran el sistema inmune mediante la modulación del eje Th1/Th2 y la regulación positiva de los linfocitos T reguladores en el intestino. Sin embargo aún son necesarios más estudios.

P7. Perfil de la microbiota intestinal en población gallega con sobrepeso u obesidad.

Sinisterra Loaiza L, Vázquez B, Miranda JM, Cepeda A, Cardelle Cobas A. *Laboratorio de Higiene, Inspección y Control de Alimentos. Departamento de Química analítica, Nutrición y Bromatología. Universidad Santiago de Compostela.*

Introducción. Diferentes estudios de investigación han identificado grupos específicos o determinados compuestos dietéticos como el inicio y la progresión de la obesidad e incluso se ha sugerido que la microbiota intestinal es un mediador entre estos compuestos y la inflamación asociada a la patología.

Objetivo. El objetivo de este estudio fue evaluar la ingesta dietética individuos en situación de sobrepeso (SP), obesidad (OB) y peso normal (PN) y analizar su perfil de microbiota intestinal para determinar los cambios y las asociaciones con el índice de masa corporal (IMC) y la dieta.

Metodología. Un total de 108 voluntarios participaron en este estudio, a los cuales se les tomo medidas antropométricas y se le dio indicaciones para cubrir el recordatorio dietético de 72 horas y para la correcta recolección de muestra fecal. El ADN bacteriano se obtuvo de las muestras fecales obtenidas de los individuos para secuenciar posteriormente el gen 16S ARNr.

Resultados. El análisis de la microbiota intestinal mostró diferencias estadísticas para 18 ASVs; *Anaerostipes* y *Faecalibacterium* disminuyeron en el grupo SP/OB, mientras que el género *Oscillospira* aumentó. *Roseburia faecis* se encontró en una proporción significativamente mayor y se identificó como un biomarcador de individuos PN. Al comparar la ingesta de los individuos por IMC, se observaron diferencias significativas en la fibra y los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA). El análisis de correlación también mostró una correlación entre dicha ingesta con determinados grupos bacterianos. Así. Aquellos individuos que cumplían las recomendaciones de ingesta de fibra y MUFA presentaron una mayor abundancia de *Prevotella copri*, bacteria, a su vez, correlacionada linealmente con *F. prausnitzii, Bacteroides caccae* y *R. faecis*, entre otros.

Conclusiones. Los resultados han permitido identificar diferentes grupos bacterianos en función del IMC de los participantes, así como correlacionar aquellos macronutrientes para los cuales se encontraron diferencias significativas en la ingesta, fibra y MUFAs con algunos de estos grupos bacterianos.

P8. Fibra y probióticos: alternativas dietéticas frente al daño intestinal tras la ingesta de PHIP+DSS.

Zapico A[1], Salazar N[2], Arboleya S[2], González del Rey C[3], Díaz E[1], Alonso A[1], Gueimonde M[2], González C[1], de los Reyes-Gavilán CG[2], González S[1]. *[1]Departamento de Biología Funcional. Universidad de Oviedo. Oviedo. [2]Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). Villaviciosa, Asturias. [3]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

Introducción. La dieta es uno de los principales moduladores de la microbiota intestinal. Mientras que la fibra presenta un papel protector frente al cáncer colorrectal, la amina heterocíclica 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo(4,5-b)piridina (PhIP), formada en el cocinado de algunos alimentos, ha sido clasificada como posible carcinogénico por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC).

Objetivo. Determinar la capacidad de la fibra y un probiótico para reducir el daño en la mucosa colónica y las alteraciones de la microbiota derivadas de carcinógenos.

Métodos. Ratas ♂ Fischer-344 (n= 44) se clasificaron en 4 grupos de tratamiento: control (dieta estándar), grupo X (administración diaria de PhIP (1ppm) mediante sonda gástrica y sal sódica de sulfato de dextrano (DSS) (1,5%) disuelto en agua *ad libitum* durante 3 semanas y dieta estándar), grupo XP (PhIP+DSS y dieta con VSL#3®) y grupo XF (PhIP+DSS y dieta con 6% fibra). Tras la eutanasia, el colon fue medido, extirpado y fijado con formaldehido (10%) y el análisis histológico de secciones representativas, incluidas en parafina, se realizó con tinción hematoxilina-eosina. La composición microbiana se determinó mediante secuenciación parcial del gen del ARNr 16s en muestras fecales.

Resultados. El grupo X presentó alteraciones histológicas (erosión, inflamación y pérdida de criptas), que se redujeron parcialmente en el grupo XF (inflamación y pérdida de criptas en un 54% y 60%). El grupo XP presentó una mayor longitud del colon frente al X (15,60 *vs.* 12,54 cm) y junto con el grupo XF, menor abundancia de Clostridia UCG014 (familia y género) (2,5 y 4,0 *vs.* 9,0%). Además, el grupo XF presentó mayor abundancia relativa de Bacteroidaceae y *Bacteroides* frente a X (6,1 *vs.* 1,9%).

Conclusión. La suplementación con fibra dietética y probiótico aliviaron el daño en la mucosa colónica derivado de la ingesta de PhIP+DSS por diferentes mecanismos. Estas mejoras fueron acompañadas de una reducción de grupos microbianos como *Clostridia* UCG014 en ambos casos.

P9. Probióticos en el tratamiento de la intolerancia a la histamina: revisión narrativa según metodología SANRA.

Rojo Fernández F[1], de Cangas Morán R[1], Bahamonde Nava JR[2], Cuello Carnero J[3]. *[1]Dpto. Investigación en Nutrición de Precisión. Centro Salud Nutricional. Gijón, Asturias. [2]Facultad Padre Ossó. Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias. [3]Nutrición y Dietética. Gijón, Asturias.*

Introducción. La intolerancia a la histamina (HIT) resulta de un disbalance entre su síntesis/aporte exógeno en la dieta y su catabolismo. Su etiología incluye SNPs asociados con una disminución de la expresión de la enzima DAO y/o daño de la mucosa gastrointestinal y/o farmacoterapia inhibidora de DAO y/o disbiosis intestinal con un aumento de las bacterias productoras de histamina. Su tratamiento se basa en una dieta baja en histamina, antihistaminérgicos, suplementación con DAO y nutracéuticos. Muchas bacterias son capaces de detectar, sintetizar, segregar y metabolizar histamina que actúa como una molécula de señalización bacteriana. A dosis bajas modula la inmunidad del huésped a través de los H2R, pero a

altas puede promover la enfermedad. La administración de probióticos degradadores de histamina se erige como una estrategia terapéutica coadyuvante prometedora.

Objetivo. Revisión narrativa según metodología Scale for the Assessment of Narrative Review Article (SANRA) sobre las bacterias liberadoras y degradadora de histamina respectivamente.

Material y métodos. Búsqueda PubMed: «histamine-producing bacteria» [title] OR «histamine-producing microorganisms» [title] OR «histamine-degrading bacteria» [title] OR «histamine-degrading microorganisms» [title], 2000-2023, modelos animales, seres humanos, inglés.

Resultados. Se identificaron 31 artículos (ver diagrama de flujo). El método bola de nieve reportó n= 3 adicionales. Se identificaron como bacterias productoras de histamina: *L. gasseri, L. rhamnosus, L. reuteri, L. saerimneri, L. buchneri; B. pseudocatenulatum; P. mirabillis, K. aerogenes, E. coli; M. morganii; C. perfringens, E. faecalis* y bacterias degradadoras de histamina: *L. plantarum, L. paracasei, Lacticaseibacillus casei, Lactobacillus delbrueckiisubsp. Bulgaricus, L. sakei; B. longum, B. subtilis; Streptococcus salivarius subsp. thermophilus; S. warneri.*

Conclusiones. La administración de probióticos degradadores de histamina vehiculizados en forma de alimentos (v.g. *L. plantarum* presente en el miso) o suplemento (v.g. *B. longum)* se erigen como candidatos emergentes en el tratamiento de la HIT. Se deberían evitar probióticos que vehiculicen bacterias histaminérgicas (v.g. *L. reuteri).*

USOS CLÍNICOS SESIÓN 2

P10. "MANUELA": alimentación y microbiota en la salud sexual y reproductiva de la mujer española.

González S[1], Gueimonde M[2], Collado MC[3]. *[1]Departamento de Biología Funcional. Universidad de Oviedo. Oviedo. Grupo de Dieta, Microbiota y Salud. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. [2]Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). Villaviciosa, Asturias. [3]Departmento de Biotecnología. Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC). Valencia.*

En los últimos años la población general ha mostrado creciente interés en la microbiota, el impacto de la dieta sobre la misma y su papel en la salud. Aunque la población femenina representa el 50% de la población mundial, existen muchos ámbitos en la investigación social y médica, donde la percepción de la mujer y el desarrollo de estudios centrados y dirigidos a y por la salud femenina son inexistentes y reciben muy poca atención. Aún existen tabús, mitosy desconocimiento en torno a la salud reproductiva de la mujer en diferentes etapas de la vida (desde la menstruación hasta la menopausia, temas de fertilidad, sexualidad, etc.) y su posible relación con la microbiota. Por ello, se hace necesario la consulta y participación de las mujeres, en el proceso científico con el fin último de manejar mejor y promover su salud, incluyendo aspectos relacionados con la salud sexual y reproductiva sí como el papel de la microbiota. Siguiendo el exitoso ISALA (https://isala.be/en/), el mayor proyecto mundial de ciencia ciudadana sobre la salud de la mujer, que estudia el microbioma femenino y su influencia en nuestra salud y bienestar, y también concienciar más sobre la salud vaginal y reproductiva, nace MANUELA como la "hermana española" uniendose asi al resto de hermanas en otros países del mundo. MANUELA, liderado por un equipo multidisciplinar de investigadores, se centra en el ámbito de la salud femenina durante su ciclo vital, las decisiones de salud y alimentación mediante la promoción de una mejor comprensión de la microbiota femenina y su rol en la salud. Nuestra iniciativa, que comenzará en 2024, ofrece a las ciudadanas la oportunidad de participar y formar parte de un proyecto científico real, y además, contribuir a la investigación en diferentes fases del proceso, siguiendo los principios de la ciencia ciudadana.

P11. Microbiota intestinal como mediadora y/o moduladora del potencial efecto terapéutico de la dieta mediterránea en el trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad.

Pantoja J[1], Codoñer-Franch P[2], Nevot A[1], Salido C[1], Ferrando Rubert B[1], Martín-Carbonell V[3], Muñoz-Bonet JI[3], Cenit MC[4]. *[1]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de la Plana. Vila-Real, Castellón. [2]Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia. Valencia. [3]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. [4]Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC). Valencia.*

Introducción y objetivos. Estrategias seguras alternativas y/o coadyuvantes son necesarias para combatir el Trastorno por Deficit de Atención y/o Hiperactividad (TDAH). La dieta y la microbiota intestinal (MI) son factores estrechamente ligados y ampliamente modificables que parecen jugar un papel clave en la manifestación del TDAH. La correlación entre la baja adherencia a la dieta mediterránea (DM) y el TDAH sugiere el efecto terapéutico de la DM en el trastorno. Además, la MI podría, al menos parcialmente, mediar y/o modular la respuesta clínica del TDAH a la DM. Otras características del huésped o del estilo de vida pueden impactar sobre la MI e interactuar con la dieta modulando el TDAH. Nuestro objetivo es evaluar el potencial terapéutico de la DM sobre el TDAH, investigar el papel de la MI como mediadora y/o moduladora del efecto y analizar la existencia de biomarcadores y/o factores del estilo de vida que puedan ayudar a predecir la adherencia y/o respuesta clínica a la DM en sujetos con TDAH.

Metodología. Intervención nutricional basada en DM durante 16 semanas en participantes con TDAH diagnosticados según criterios DSM-V, de entre 11 y 14 años, y con baja adherencia a

la DM (KIDMED ≤ 4). Los participantes están siendo asignados aleatoriamente a: Grupo 1 (recomendaciones dietéticas personalizadas para promover la DM), Grupo 2 (suplemento omega-3 y recomendaciones dietéticas personalizadas para promover la DM) o Grupo 3 (no modificación de la ingesta alimentaria habitual). Al inicio y final de la intervención, los participantes proporcionarán muestras biológicas (heces, orina, saliva y sangre), junto con amplia información sociodemográfica y de estilo de vida, y serán sometidos a una evaluación neuropsicológica exhaustiva.

Conclusiones. Los resultados se prevé puedan contribuir al diseño de estrategias personalizadas, más seguras y fáciles de implementar, basadas en el microbioma para la mejora del manejo clínico del TDAH.

P12. Evaluación del efecto de *Lavandula stoechas* en un modelo experimental de síndrome de intestino irritable.

Rodríguez-Sánchez MJ[1], Rodríguez-Sojo MJ[1], Vezza T[1], Gbati L[1], Rodríguez-Cabezas ME[2], Gálvez-Peralta J[2], Rodríguez-Nogales A[1], Algieri F[1]. *[1]Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA). Granada. [2]Departamento de Farmacología. Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada. Granada.*

Introducción. Los extractos de plantas son empleados como terapia alternativa en diversos trastornos inflamatorios intestinales. En este sentido, los estudios han mostrado que el extracto de *Lavandula stoechas* (*L. stoechas*) ejerce acción antiinflamatoria, antioxidante e inmunomoduladora.

Objetivo. Evaluar el efecto de *L. stoechas* en un modelo de síndrome de intestino irritable (SII).

Metodología. La evaluación del efecto de *L. stoechas* se llevó a cabo en diferentes líneas celulares implicadas en el proceso inflamatorio intestinal asociado a SII, RBL-2H3 (basófilos) y HMC-1.2 (mastocitos). En ambas líneas se evaluó la citotoxicidad mediante método colorimétrico. Además se midió la degranulación tras la incubación con *L. stoechas* mediante cuantificación de β-hexosaminidasa. Por otro lado, el impacto del tratamiento con *L. stoechas* (1-10-25 mg/kg) también se evaluó *in vivo* en un modelo experimental de SII en ratas inducido por ácido acético 2% durante 14 días. Determinaciones del dolor referido e hiperalgesia visceral fueron cuantificadas mediante la respuesta a la distensión colorrectal y la prueba von Frey, respectivamente. La permeabilidad intestinal fue también evaluada mediante FITC-dextrano y se cuantificó la infiltración intestinal de células inmunitarias mediante inmunohistoquímica. Por último, la expresión de diferentes marcadores inflamatorios (Cox-2, HTR3, TLR-3 y TLR4) fue evaluada mediante qPCR.

Resultados. El tratamiento *in vitro* de *L. stoechas* aumentó la capacidad proliferativa celular y redujo de forma significativa la degranulación mastocitaria y basófila. El tratamiento con *L. stoechas*, además, atenuó significativamente el proceso inflamatorio, disminuyó la hipersensibilidad visceral y el dolor asociado, así como mejoró la integridad de la barrera intestinal alterada en un modelo experimental de SII.

Conclusiones. El tratamiento con *L. stoechas* ha mostrado tener potencial efecto beneficioso sobre el SII experimental, a nivel celular, génico, inmunológico y conductual. Viéndose reflejados en la disminución del proceso inflamatorio y contribuyendo así a la mejora del dolor visceral asociado al SII.

P13. Influencia de la ultrafiltración en contenido mineral de leche fermentada de cabra con probióticos de leche materna.

Nieto Rodríguez B[1], Fernández Vázquez A[1], Lozano Sánchez J[1], Miralles Buraglia MAB[2], Olalla Herrera M[1], Giménez Martínez RJ[1]. *[1]Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada. [2]Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)-Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Madrid.*

Introducción. La leche de cabra ha adquirido un papel cada vez más importante en la dieta humana por sus beneficios nutricionales frente a la leche de vaca como una mayor digestibilidad (glóbulos de grasa más pequeños) y una menor alergenicidad (bajo contenido de αs1-caseína). Esta última propiedad contribuye a formar una cuajada débil y frágil en la elaboración de leches fermentadas de cabra. La ultrafiltración permite concentrar la leche de partida mejorando la textura del producto fermentado, a la vez que aumenta la concentración de proteínas y minerales asociados a estas. El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia del proceso de ultrafiltración sobre la composición mineral de una leche fermentada de cabra con probióticos de leche materna *(L .fermentum®)* con el fin de estandarizar el proceso de elaboración.

Materiales y métodos. Se elaboraron tres leches fermentadas usando leche de cabra desnatada, ultrafiltrada hasta diferentes contenidos en sólidos totales (ES): 12,5%, 14% y 15%, empleando los fermentos clásicos del yogur junto con el probiótico de leche materna. Se utilizó espectrometría de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente (ICP-OES) como técnica analítica para determinar 6 macrominerales en la leche de partida, leches ultrafiltradas y sus permeados; y espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) para analizar 4 microminerales; tras digestión ácida por microondas.

Resultados. El factor de concentración influyó positivamente en el contenido de calcio, fósforo, magnesio, azufre, cobre, zinc y selenio. Las concentraciones de hierro, potasio y sodio aumentaron solo hasta el 14% de ES, siendo inferiores en la leche correspondiente al 15% de ES, consecuencia de una mayor pérdida de estos minerales en el suero.

Conclusiones. La ultrafiltración de leche hasta un ES del 14% demostró ser adecuada para preparar una leche fermentada de cabra probiótica permitiendo obtener un producto con mayor valor nutricional que las convencionales.

P14. Hidrolizados proteicos con efecto antihipertensivo a través de su capacidad para modular la microbiota intestinal.

López-Villalba RA, García-Reyes F, Suárez M, Bravo FI, Torres-Fuentes C. *Universitat Rovira i Virgili/Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili. Tarragona.*

Introducción. En los últimos años la microbiota intestinal ha demostrado jugar un papel importante en el desarrollo de la hipertensión, uno de los problemas de salud pública más crítico y costoso. Así, la modulación de la microbiota ha recibido un considerable interés. Las proteínas son un macronutriente importante que puede afectar a estas bacterias sirviendo como fuente de nitrógeno, afectando la producción de postbióticos, metabolitos beneficiosos. Recíprocamente, estas bacterias pueden metabolizar las proteínas liberando péptidos con diferentes actividades incluyendo efectos antihipertensivos.

Objetivo. Estudiar la capacidad antihipertensiva de seis hidrolizados proteicos obtenidos de subproductos agroalimentarios y previamente seleccionados por su capacidad para modular la microbiota intestinal y evaluar la influencia de estas bacterias en su actividad.

Metodología. En previos estudios del grupo se seleccionaron seis hidrolizados por su elevada actividad inhibitoria de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) y su capacidad de modular la microbiota intestinal de pacientes prehipertensos *in vitro*. La actividad antihipertensiva se determinó en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) a una dosis de 55 mg/kg mediante telemetría. Se utilizaron agua y captopril como controles. Posteriormente, el diseño experimental se repitió en ratas SHR, a las que se les había administrado un cóctel de antibióticos durante 1 semana.

Resultados. Dos de los hidrolizados presentaron actividad antihipertensiva. El hidrolizado procedente de un coproducto cárnico redujo la presión arterial principalmente durante las primeras 8 h post-administración. Sin embargo, el hidrolizado obtenido de un coproducto de origen vegetal mostró su efecto a partir de las 10 h post-administración. Interesantemente, estos efectos se perdieron al tratar con antibióticos.

Conclusiones. La microbiota intestinal juega un papel crítico en los efectos antihipertensivos de los hidrolizados.

P15. Explorando la microbiota: la inteligencia artificial revela vínculos entre enfermedades cutáneas inflamatorias y géneros microbianos.

Sánchez Pellicer P[1], Núñez Delegido E[1], Navarro Moratalla L[1], Agüera Santos JG[1], Serrano López EM[2], Huertas López F[2], Navarro López V[1]. *[1]Grupo de Investigación MiBioPath. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Murcia. [2]MARBYT - Smart Solutions for Biotechnology S.L.*

Introducción. En la era de la medicina personalizada, las tecnologías de secuenciación y las herramientas ómicas han revolucionado la comprensión de las enfermedades, destacando la importancia de la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Este estudio se centra en la relación entre la microbiota intestinal y dos enfermedades cutáneas inflamatorias: dermatitis atópica y alopecia areata. El objetivo es profundizar en estas conexiones a través de estudios bioinformáticos que permitan desarrollar un modelo de inteligencia artificial para su clasificación basada en microorganismos específicos.

Metodología. Se llevó a cabo la secuenciación del microbioma de pacientes enfermos y de un grupo sin enfermedad que se utilizará como control sano. Las herramientas bioinformáticas analizaron la composición y estructura microbiana, buscando correlaciones y diferencias en la abundancia de microorganismos. Se implementó un modelo de inteligencia artificial para identificar patrones distintivos en los microorganismos asociados a cada condición.

Resultados. Se revelaron diferencias significativas en la composición y estructura de las comunidades microbianas entre pacientes sanos y aquellos con dermatitis atópica o alopecia areata. Se identificaron microorganismos cuya abundancia se altera en los pacientes afectados, y estos se utilizaron para desarrollar un modelo de inteligencia artificial capaz de clasificar las muestras problemáticas exclusivamente basándose en la abundancia de estos microorganismos.

Conclusión. El estudio evidenció que la microbiota intestinal se ve afectada en pacientes con dermatitis atópica o alopecia areata. Se identificaron géneros bacterianos específicos que podrían ser clave para el desarrollo de nuevos tratamientos o servir como marcadores de estas patologías. Este enfoque combina tecnologías avanzadas para ofrecer una comprensión más profunda de la relación entre la microbiota y las enfermedades inflamatorias de la piel.

P16. Microbioma y microARNs: nuevo abordaje epigenético de la salud reproductiva de la mujer.

Mayol MS[1], Gutiérrez G[2]. *[1]Microgenesis. [2]CONICET.*

Introducción. La posible asociación entre disbiosis vaginales e intestinales y la infertilidad ha sido recientemente postulada. Mientras que los microARNs se asocian a disbiosis y autoinmunidad. En este trabajo se estudiaron la relación de disbiosis, microARNs e infertilidad femenina en relación a marcadores de autoinmunidad.

Metodología. Grupo de estudio: 176 mujeres con infertilidad sin causa aparente de 5.4 años de evolución. Grupo control: 20 mujeres fértiles. I. Muestras de hisopado anal y vaginal:

- Extracción de small ARNs y determinación microARNs por PCR.
- Extracción de ADN metagenómico por MagNA Pure 96 (Roche) y preparación de librerías de amplicones 16S para secuenciar la región variable V4 e identificación de OTU's. II. Muestras de sangre y saliva fueron analizadas para la deter-

minación de Anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) y de sIgA respectivamente.

Resultados. Los resultados mostraron las siguientes diferencias respecto del grupo control: Menor abundancia de Bifidobacteriales y mayor abundancia de Bacteroidales y Coriobacteriales en hisopados vaginales y mayor abundancia de firmicutes lactobacilares y methanobacterias en hisopado anal del grupo de infertilidad. El estudio de miRNAs mostró un aumento significativo de mir21 vaginal y anal en las mujeres con infertilidad estudiadas. El grupo de pacientes con ASCA+ mostró mayores niveles de expresión de mir21 y methanobrevibacter. A partir de estos datos se personalizo la intervención con dietas hipofermentativas y formulaciones de probióticos a base de bifidobacterias y complejo ECA según el resultado del estudio. El 67% de ellas tuvo un embarazo evolutivo luego de la intervención personalizada.

Conclusiones. Estos datos sugieren que la infertilidad sin causa aparente podría estar asociada al desequilibrio de la microbiota intestinal y vaginal que se asocian a los niveles de expresión de microARNs. El uso de estos marcadores en la personalización del uso de probióticos podría mejorar la tasa de embarazo en mujeres con infertilidad.

P17. La sinergia perfecta, acerca de un caso de infección por *H. pylori*.

Díaz Cruz MR. *Centro de Salud Talavera Centro. Talavera de la Reina, Toledo.*

Introducción. Mujer de 35 años sin antecedentes personales de interés que acude a consulta de su médico de Atención Primaria por cuadro de epigastralgia y sensación nauseosa desde hace 6 meses, refiere un incremento de estos síntomas desde hace 5 días. Había sido tratada hacía casi 1 mes con pauta para erradicar *H. pylori*.

Exploración física. ABD: doloroso a la palpación en epigastrio, rha aumentados.

Pruebas complementarias. Analítica general: normal. Test *H. pylori* en aliento: (+) Tratamiento: terapia OCAM + *S. boulardii* 1/12 h y *L. reuteri* 1/12 h × 1 mes. El paciente no reportó efectos secundarios y se comprobó 1 mes después de finalizar el tto la erradicación. Posteriormente se mantuvo tratamiento con *L. reuteri* durante 3 meses.

Conclusiones. La infección por el *H. pylori* es una de las más frecuentes del mundo, especialmente en población jóven, además es una de las que más sintomatología y secuelas deja por la terapia erradicadora. El manejo inicial del paciente debe ser una historia clínica exaustiva, preguntando sobre todo por antecedentes familiares de la infección además de clínica compatible (epigastralgia, sensación nauseosa, dispepsia y RGE), tras esto es indispensable solicitar test de aliento, y en función de la historia clínica y los síntomas, una gastroscopia. El manejo terapéutico clásico incluye terapia erradicadora con varios antibióticos siempre asociado a un IBP, la reinfección o la no erradicación completa son habituales así como los frecuentes efectos adversos medicamentosos. La asociación de probióticos (especialmente los descritos) ha demostrado ya en varios estudios científicos así como en la práctica clínica no solo la reducción de estos efectos si no también la mejoría en las tasas de erradicación del *H. pylori*. Así mismo y por este hecho es fundamental tener conciencia y constancia del buen y necesario uso del probiótico y del antibiótico en muchas situaciones clínicas, especialmente saber que el mismo se puede dar junto con el tratamiento antibiótico siempre separado de este, de esta forma ayudamos a la eficacia del mismo y sobre todo reducimos sus efectos secundarios.

USOS CLÍNICOS SESIÓN 3

P18. Evolución del perfil microbiano y nutricional en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca.

Gutiérrez-Díaz I[1], Castro AM[1], Navarro S[2], Sariego L[2], Carbajal I[3], García A[4], Suárez M[4], Toyos P[4], Rodríguez S[5], Jiménez S[4], González D[4], Molinos C[6], Pérez D[5], Fernández P[7], Margolles A[1], Díaz JJ[7], Delgado S[1]. *[1]Grupo MicroHealth. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC)/Instituto Biosanitario del Principado de Asturias (ISPA). Asturias. [2]Pediatría. Centro de Atención Primaria Teatinos-Corredoria. Asturias. [3]Pediatría. Centro de Atención Primaria La Eria. Asturias. [4]Pediatría. Centro de Atención Primaria Vallobin-La Florida. Asturias. [5]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de San Agustín. Asturias. [6]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cabueñes. Asturias. [7]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

Introducción. La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es una reacción del sistema inmunológico a las proteínas presentes en los productos lácteos. Es una de las alergias alimentarias más comunes en lactantes y niños pequeños, afectando a un 2,5% de la población. En niños con APLV, se ha encontrado un perfil microbiano diferencial en comparación con niños sanos, mostrando una reducción de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*. El objetivo del estudio es valorar de manera prospectiva la evolución de la microbiota intestinal en una cohorte de niños diagnosticados con APLV tras seis meses con dieta de restricción láctea.

Metodología. Se reclutaron 24 pacientes diagnosticados con APLV y un grupo control de 24 sujetos sanos. Se recogieron muestras de heces y se realizó un análisis metataxonómico de amplicones del ADNr 16S y de las regiones intergénicas ITS de bifidobacterias por secuenciación. Se evaluaron características clínico-epidemiológicas de los pacientes, así como la evaluación dietética y biomarcadores de interés de ambos grupos.

Resultados. Los datos mostraron diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre pacientes y controles, con

una reducción significativa de Actinobacteria en los pacientes. Además, en los pacientes APVL se observaron diferencias en las abundancias de *Bifidobacteriaceae* entre los niños alimentados con lactancia materna y aquellos que tomaron fórmulas terapéuticas. Entre los controles y los niños con APLV se encontraron diferencias en el perfil lipídico de ingesta, si bien el patrón de crecimiento fue similar en ambos grupos, encontrándose todos dentro de rango.

Conclusiones. Tras seis meses de dieta de restricción láctea en los niños con APLV se sigue observando una disbiosis intestinal. La mayor reducción de bifidobacterias en pacientes alimentados con fórmulas especiales en comparación con los amamantados inciden sobre la importancia de la lactancia materna y su relación con la microbiota intestinal en la APLV.

P19. Respuesta dependiente del sexo tras la administración de un prebiótico en un modelo de envejecimiento.

Arboleya S[1], Mingaila J[2], Vijaya A[2], Baltriukiene D[2], Atzeni A[2], Gueimonde M[1], Burokas A[2]. *[1]Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). Villaviciosa, Asturias. [2]Department of Biological Models. Institute of Biochemistry. Life Sciences Center. Vilnius University. Vilnius, Lithuania.*

Introducción. La microbiota intestinal (MI) juega un papel crítico en la salud, y a través del eje intestino-cerebro ejerce funciones a nivel del sistema nervioso, por lo que se ha propuesto como una diana de actuación en enfermedades neurodegenerativas. Los prebióticos son conocidos por su efecto modulador de la MI.

Objetivo. Evaluar el efecto de un prebiótico en un modelo animal envejecido con demencia.

Metodología. Ocho grupos de ratones macho y hembras C57Bl/6J de 8 semanas de edad (4 grupos/sexo; n= 10-12/grupo) fueron alimentados con dieta normal (CON) para roedores o con dieta diabetogénica (HFD) para provocar procesos neuroinflamatorios relacionados con neurodegeneración y demencia durante 13 meses. Un grupo de cada condición fue administrado con un prebiótico (PRE) en el agua de bebida. A los 15 meses de edad, se evaluó el comportamiento y se recogió el ciego, para analizar la MI (secuenciación *shotgun*) y diferentes metabolitos (cromatografía).

Resultados. A los 15 meses los ratones mostraron signos de envejecimiento en las pruebas conductuales para la cognición, la ansiedad y la sociabilidad; la HFD acelero dicho proceso. Interesantemente, la administración del PRE redujo los procesos de envejecimiento acelerados por la HFD. La composición de la MI se vio alterada por la HFD y modulada por el prebiótico. Diferentes especies microbianas fueron discriminantes para los grupos suplementados con prebiótico según el sexo. Además, diferencias en ácidos grasos de cadena corta y ramificados, y en las abundancias relativas de funciones relacionadas con enfermedades neurodegenerativas fueron observadas en los grupos que recibieron el prebiótico. Algunos grupos microbianos se asociaron con una atenuación de la disfunción cognitiva según el sexo.

Conclusiones. Los resultados muestran un efecto positivo del prebiótico en el declive cognitivo asociado al envejecimiento, pudiendo actuar la MI como mediador. Este trabajo fortalece el papel de la MI como diana de actuación en las enfermedades neurodegenerativas.

P20. Extensively hydrolyzed infant formula improves pro- and postbiotic performance, barrier function and innate immune response in an intestinal triple co-culture *in vitro* model.

Arroyo-Calatayud M[1], Haberl EM[2], Olivares L[1], Collado MC[1], Schaubeck M[2]. *[1]Institute of Agrochemistry and Food Technology (IATA) - Spanish National Research Council (CSIC). Valencia, Spain. [2]HiPP GmbH & Co. Vertrieb KG. Pfaffenhofen/Ilm, Germany.*

Introduction. Early gut homeostasis is a balance between dietary antigen exposure, gut barrier function, microbial establishment and orchestration of innate and adaptive immune responses. Imbalances during this early time of development can lead to an increased susceptibility to immune reactions like allergy. Especially for infants with a predisposition to allergies that cannot be exclusively breastfed, different substitutes are available, including hydrolyzed infant formula. The physiologic mechanism beyond the destruction of cow's milk allergenic structures in those formulas are currently not fully understood.

Objective. Our aim was to elucidate the impact of hydrolyzed infant formula on intestinal homeostasis and presumed mechanisms behind the beneficial effects.

Methods. In this study, we used a triple *in vitro* model of gut inflammation and homeostasis, including enterocyte-, goblet- and macrophage-like cells in a transwell setup, to assess the effect of extensively hydrolyzed (eHF) infant formula compared to cow's milk based standard infant formula combined or not with heat-inactivated *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 (Lf) on the intestinal barrier and cytokine production.

Results. Under LPS-inflammatory trigger, eHF and eHF+Lf increased mucus production and MUC2 mRNA expression, restored epithelial barrier integrity, and increased secretion of regulatory TGFβ, when compared to respective control. These results suggest a beneficial role of eHF, and especially eHF+Lf, in recovering intestinal homeostasis and attenuating pro-inflammatory responses.

Conclusion. This study provides information about potential mechanisms influencing intestinal homeostasis and immune response after intake of infant formula based on intact proteins or extensively hydrolyzed proteins

P21. Estudio comparativo de los minerales con interés nutricional en principales leches fermentadas comerciales de España.

Nieto Rodríguez B[1], Fernández Vázquez A[1], Lozano Sánchez J[1], Miralles Buraglia MAB[2], Olalla Herrera M[1], Giménez Martínez RJ[1]. *[1]Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada. [2]Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)-Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Madrid.*

Introducción. En los últimos años ha aumentado el interés por los conocidos como alimentos funcionales, por sus propiedades nutricionales y terapéuticas. Entre estos alimentos se encuentran las leches fermentadas. A estas se le atribuyen beneficios como la mejora de digestión de la lactosa, prevención de infecciones gastrointestinales y la reducción de los niveles de colesterol sérico. Las bacterias del ácido láctico desempeñan un papel fundamental en los efectos positivos sobre la salud de estos productos. El objetivo del estudio es determinar el contenido en macrominerales de productos fermentados de leche de cabra, vaca y oveja comerciales, para realizar una comparativa de ellos.

Materiales y métodos. Se seleccionaron un total de 58 muestras de leches fermentadas (yogur, kéfir, leche acidófila, skyr, laban) de vaca (n= 26) cabra (n= 19) y oveja (n= 13) tanto enteras como desnatadas, disponibles en los supermercados españoles. Niveles de Ca, P, Mg, K, Na y S fueron determinados utilizando como técnica analítica la espectrometría de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente (ICP-OES), previa digestión ácida por microondas.

Resultados. En general, las leches fermentadas de oveja presentan los niveles más altos de Ca, P, Na y S. Los niveles de Mg fueron mayores en las leches fermentadas de cabra (yogur y kéfir) (0,143 ± 0,036; y 0,130 ± 0,006 mg/g;) que los encontrados en las de vaca (0,118 ± 0,025; y 0,107 ± 0,012 mg/g) y oveja (0,126 ± 0,015; y 0,123 ± 0,013 mg/g), mientras que el K fue predominante en el caso de las de vaca, frente al resto. Dentro de las leches fermentadas de oveja y vaca, el yogur desnatado supera en minerales al resto de leches fermentadas.

Conclusión. El presente estudio brinda información importante sobre la concentración de minerales fundamentales para la dieta humana presentes en una gran variedad de leches fermentadas disponibles para el consumidor.

P22. Estudio longitudinal de la microbiota durante el envejecimiento y su relación con la edad biológica.

Rey-Mariño A[1], Arboleya S[1,2], González S[2,3], de la Fuente M[4], Félix J[4], Gueimonde M[1,2]. *[1]Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). Villaviciosa, Asturias. [2]Grupo de Dieta, Microbiota y Salud, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Asturias. [3]Departamento de Biología Funcional. Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias. [4]Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.*

Introducción. Durante el proceso de envejecimiento se producen cambios en la microbiota intestinal que, junto a otros factores, resultan en un detrimento en la calidad de vida. Sin embargo, estos cambios y su interacción con la fisiología del huésped no están del todo estudiados, por lo que su compresión es clave para el desarrollo de estrategias que permitan prevenir el deterioro asociado a la edad.

Objetivo. Comprender la evolución de la microbiota intestinal durante el envejecimiento y determinar aquellas bacterias que podrían estar modulando este proceso.

Metodología. Se reclutaron 16 voluntarios de los que se obtuvieron muestras fecales a la edad de 58-60 años y una segunda muestra 14 años después (68-77 años). El perfil taxonómico de la microbiota intestinal fue determinado mediante la secuenciación NGS del gen 16S de ARNr en ambos puntos temporales para cada voluntario. Para la segunda muestra obtenida, además de la edad cronológica de los donantes, se calculó su edad biológica a partir de varios parámetros bioquímicos e inmunológicos.

Resultados. Se han detectado cambios en la microbiota intestinal de los donantes entre los dos tiempos, aumentando significativamente algunas bacterias del filo *Bacteroidota* y disminuyendo bacterias de la clase *Clostridia* y del orden de los *Lactobacillales*, además de una disminución de la diversidad microbiana total. La microbiota de los individuos cuya edad biológica, en el momento de la recogida de la segunda muestra, es menor que su edad cronológica muestran una microbiota similar a la de la primera recogida de muestra, momento en el que la edad biológica de estos es similar a la edad cronológica de aquellos.

Conclusiones. La microbiota intestinal de adultos de edad avanzada (58-60 años) se ha visto modificada por el envejecimiento, de modo que estos individuos 14 años más tarde muestran características de una microbiota envejecida. No obstante, los individuos cuya edad biológica es menor que su edad cronológica presentan bacterias que podrían estar correlacionadas con la atenuación del proceso de envejecimiento.

P23. Tratamiento de la detección vaginal abundante de especies de *Candida* y resolución de infertilidad primaria.

Pérez Sánchez M[1], Díaz López C[1], Gómez Morano R[1], Campos Rodero D[2], Díez Tercero L[2], Sandalinas Alabert M[2], Martínez Lara A[1], Cotán Marín D[1]. *[1]Pronacera. [2]DiNA Science.*

Introducción/Objetivos. La candidiasis vaginal se relaciona con un mayor riesgo de parto pretérmino y con condiciones patológicas endometriales. Sin embargo, su influencia en los

resultados clínicos reproductivos no ha sido abordada en profundidad. El objetivo de este estudio es informar sobre un caso clínico de resolución de infertilidad primaria de 10 años tras el estudio del microbioma vaginal y el tratamiento de la detección abundante del género *Candida* spp.

Metodología. Se registraron los datos de una paciente con un historial de 10 años de infertilidad primaria, con varios ciclos de reproducción asistida fallidos, que había solicitado un asesoramiento externo. Se determinó llevar a cabo una evaluación de su microbioma vaginal, ya que tenía diagnosticadas vaginosis vaginal recurrente y cistitis repetitiva no frecuente.

Resultados. El estudio del microbioma vaginal mostró una ligera disbiosis, niveles reducidos de *Bifidobacterium* y de IgA secretora, un sobrecrecimiento de *C. albicans* y una abundancia elevada del género *Candida* spp. Se recomendó un tratamiento de 6 meses con antifúngicos orales a la paciente y su pareja, la toma de probióticos orales/vaginales, y un cambio de dieta hacia una baja en carbohidratos y/o productos fermentados. Tras el tratamiento, se comprobó que la infección había desaparecido y se llevó a cabo la transferencia de un embrión vitrificado procedente de un ciclo de ovodonación. Se obtuvo una gestación evolutiva que concluyó con el nacimiento de un niño sano.

Conclusiones. Este caso clínico sugiere que la detección vaginal abundante de *Candida* spp podría impedir la implantación y la consecución del embarazo por mecanismos aún por descubrir, y que su tratamiento podría ser eficaz para el objetivo reproductivo. Se necesitan estudios clínicos competentes para establecer si la evaluación de *Candida* spp y la valoración de su tratamiento deben ser indispensables en los casos de infertilidad en los que el estudio vaginal/endometrial esté recomendado, ya que a nivel endometrial no está actualmente indicada su evaluación.

P24. La importancia del eje intestino piel en la dermatitis atópica.

Dávila Terán T. *Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid.*

Introducción. La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria cutánea que afecta principalmente a niños. Los tratamientos actuales se enfrentan a un desafío por la alta heterogeneidad de la enfermedad, apareciendo en los últimos años una nueva diana terapéutica: la microbiota. Se ha investigado en los últimos años la relación de la microbiota cutánea e intestinal en la patogenia de la dermatitis atópica, así como la existencia de un eje intestino-piel.

Material y métodos. Para poder llevar a cabo la investigación se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed y NCBI utilizando palabras clave: "eje intestino-piel", "microbiota cutánea", "dermatitis atópica", "probióticos", "prebióticos" y sus combinaciones. Se seleccionaron metaanálisis, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y artículos de revisión no mayor de 5 años de antigüedad.

Resultados. El uso de probióticos y prebióticos orales demostraron efectos beneficiosos tanto para la prevención como el tratamiento de dermatitis atópica, produciendo un incremento de la diversidad bacteriana y reducción de patógenos como *S. aeurus*. Pacientes con una microbiota intestinal alterada tenían más riesgo de desarrollar dermatitis atópica y menor respuesta al tratamiento convencional.

Conclusiones. Debido a la estrecha relación del intestino y la piel, estados de disbiosis en la microbiota intestinal o cutánea intervienen en el desarrollo de dermatitis atópica, manipulaciones de la microbiota intestinal podría ser un nuevo tratamiento. Sin embargo aún son necesarios más estudios que expliquen los mecanismos de acción de como modificaciones en la microbiota intestinal tiene repercusión en el desarrollo de enfermedades cutáneas inflamatorias.

P25. Microbiota y marcadores inmunológicos en heces de pacientes con síndrome de Phelan-McDermid. Comparación con controles.

Monroy Tapiador MA[1], Herranz Sorribes C[2], Aragón Ramírez A[3], Gómez-Taylor Corominas B[3], Sánchez Sánchez C[4], Tolín Hernani M[4], Miranda Cid C[4], Jurado Escobar R[2], Luna García E[2], Rodríguez Gómez JM[2], Álvarez-Calatayud G[4], Alba Rubio C[2]. *[1]Centro de Salud Lucero. G.A.A.P. Madrid. [2]Dpto. Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Dpto. Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria. UNID. [3]Asociación de Pacientes Síndrome Phelan-McDermid. [4]Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

Introducción/Objetivos. El síndrome de Phelan-McDermid (SPMD) es una enfermedad rara debida a la ausencia o mutación del gen SHANK3 (cromosoma 22q13). Los afectados sufren un retraso en el desarrollo neurológico. El microbioma intestinal puede ejercer un efecto sobre ese desarrollo mediante su actividad metabólica e inmunomoduladora. Los objetivos de este proyecto fueron conocer la composición del microbioma fecal de pacientes SPMD, y su comparación con la de controles. Paralelamente, se investigó el perfil inmunológico (citoquinas, quimioquinas) en muestras de heces.

Metodología. Se reclutaron 40 pacientes con SPMD y 22 controles, de los que se obtuvieron muestras de heces. Se realizó un análisis metataxonómico (regiones V3-V4 del gen 16S rRNA, plataforma Illumina) de las muestras fecales. Paralelamente se analizó el perfil inmunológico de las muestras fecales con el kit Pro™ Human Cytokine 27-plex (Bio-Rad) en la plataforma Bioplex 200. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software SPSS y R, considerando diferencias estadísticamente significativas un valor de $p < 0{,}05$.

Resultados. Los síntomas más comunes entre los pacientes SPMD incluyeron problemas digestivos, dificultades en la psicomotricidad e hipotonía. En pacientes con SPMD se detectó una menor abundancia relativa de secuencias de los filos *Bac-*

teroidota y *Actinobacteriota* y de los géneros *Subdoligranulum* y *Faecalibacterium*, con respecto a los controles. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros inmunológicos analizados, con la excepción de la IL-9, cuya concentración fue más elevada en los controles (media= 3,20 pg/mL) que en los pacientes SPMD (1,86 pg/mL) (p = 0.032).

Conclusión. El estudio reveló algunas diferencias significativas en la composición de la microbiota fecal de pacientes con SPMD en comparación con los sujetos control (filos *Bacteroidota* y *Actinobacteriota* y algunos géneros del filo *Bacillota*), lo que podría influir en el ámbito neurológico o en algunas co-morbidades frecuentemente asociadas a estos pacientes.

INMUNONUTRICIÓN SESIÓN 1

P26. Impacto de la tigeciclina sobre la microbiota intestinal en un modelo de tumores colónicos xenotrasplantados.

Ruiz Malagón AJ[1,2], Rodríguez Sojo MJ[1,2], Molina Tijeras JA[1,2], Vezza T[1,2], Hidalgo García L[1,2], Díez Echave P[1,2], García García J[1,2], Rodríguez Cabezas ME[1,2], Griñán Lisón C[3], Rodríguez Nogales A[1,2], Marchal JA[3], Gálvez J[1,2,4]. *[1]Departmento de Farmacología. Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada. Granada. [2]Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA). Granada. [3]Departmento de Anatomía Humana y Embriología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada. [4]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBER-ehd).*

Introducción. El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuente. Los modelos más recientes de tumorogénesis afirman que el origen del proceso tumoral radica en las células madre tumorales (CMT) cuya generación puede estar influenciada por una disbiosis intestinal. El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de la tigeciclina, una tetraciclina con propiedades antitumorales e inmunomoduladoras, en un modelo de tumores xenotrasplantados, prestando especial atención a la modulación de la microbiota.

Metodología. Colonosferas secundarias obtenidas a partir de las líneas celulares tumorales de colon HCT116 y CMT93 fueron tratadas con tigeciclina (25 y 50 µM) para posteriormente evaluar la viabilidad, apoptosis, autorrenovación, migración y eficiencia de formación de dichas esferas. A continuación, se evaluó el impacto de la administración oral de la tigeciclina (25 y 50 mg/kg/día) en un modelo de ratones NSG (n= 8) xenotrasplantados con células HCT116. Tras 4 semanas de tratamiento se caracterizó macroscópica, histológica y molecularmente los tumores y se secuenció la microbiota fecal mediante Illumina MiSeq.

Resultados. La tigeciclina redujo el volumen tumoral en los ratones tratados, reduciendo las poblaciones de CMTs colónicas ($CD133^+CD44^+LGR5^+ALDH^+$) y la expresión de genes de pluripotencia (*NOTCH2, SOX2, NANOG*). Esta acción podría deberse a la inhibición de SNAI1 y de la β-catenina ejercida por la tigeciclina, resultando en un bloqueo de la transición epitelio-mesénquima. Estos efectos beneficiosos podrían deberse, en parte, a una mejora de la disbiosis intestinal observada en los ratones tratados con tigeciclina, donde disminuyeron los niveles de especies bacterianas asociadas con el desarrollo tumoral.

Conclusión. La tigeciclina bloquea la generación de CMTs colónicas reduciendo la tumorogénesis, efecto asociado con una mejora del perfil de la microbiota intestinal. Por tanto, la tigeciclina podría considerarse una estrategia terapéutica prometedora en el tratamiento del CCR.

P27. La modulación de la composición de la leche materna mediante una dieta enriquecida en fibra, proteína vegetal y aceite de pescado promueve la maduración inmunitaria y el desarrollo de la microbiota en la descendencia.

Rio-Aige K[1], Sáez-Fuertes L[1], Selma-Royo M[2], Castell M[1], Rodríguez-Lagunas MJ[1], Collado MC[2], Pérez-Cano FJ[1]. *[1]Departamento 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. [2]Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC). Valencia.*

Introducción/Objetivos. La investigación sobre cómo la dieta materna influye en el desarrollo y la función del sistema inmunitario y de la microbiota de la descendencia es de gran importancia para la salud a corto y largo plazo. El propósito de este estudio fue evaluar la posible influencia de la composición de la dieta materna durante el embarazo y la lactancia, en la composición de la microbiota y en la respuesta inmunitaria mucosal tanto de la madre como de la descendencia.

Metodología. Se realizó una intervención nutricional durante la gestación (21 días) y lactancia (21 días) en ratas Lewis con tres patrones dietéticos, uno estándar, uno asociado a una dieta enriquecida en fibra, proteína vegetal y aceite de pescado (D1) y otro con menor contenido en fibra dietética, con manteca de cerdo y proteína animal (D2). Se analizó la composición microbiana de la leche y del contenido cecal y el perfil de inmunoglobulinas (Igs) de plasma y de los ganglios linfáticos mesentéricos de las madres y de la descendencia al final de la lactancia.

Resultados. Se observó un gran impacto de la dieta en la composición de la microbiota cecal de las madres, así como de la de las crías. La D1 indujo un incremento de la proporción de varios géneros con impacto positivo en la salud, como *Bifidobacterium* y *Turicibacter*. Respecto a la respuesta inmunitaria intestinal, la D1 promovió un aumento de IgG2c (respuesta

inmunitaria Th1) tanto en las madres como en las crías. Los niveles de IgG2c en las crías se correlacionaron positivamente con la ratio Th1/Th2 y con varios géneros microbianos de la leche.

Conclusiones. Se puede concluir que la dieta materna durante la gestación y lactancia es capaz de promover la maduración inmunitaria y de la microbiota intestinal de la descendencia.

P28. Efectos de la suplementación materna de un sinbiótico en la microbiota de la madre y de su descendencia y bajo la infección por rotavirus.

Sáez-Fuertes L[1,2], Rio-Aige K[1,2], Grases-Pintó B[1,2], Castell M[1,2], Collado MC[3], Rodríguez-Lagunas MJ[1,2], Pérez-Cano FJ[1,2]. *[1]Departamento de Bioquímica y Fisiología. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universitat de Barcelona. Barcelona. [2]Instituto de Investigación en Nutrición y Seguridad Alimentaria (INSA-UB). Barcelona. [3]Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC). Valencia.*

Introducción y objetivos. La dieta durante la gestación y la lactancia juegan un papel fundamental en el desarrollo de la descendencia. La suplementación con sinbióticos durante esta etapa puede contribuir a la colonización microbiana del neonato, favoreciendo la reducción de las infecciones víricas. El objetivo fue evaluar el efecto de la administración de un sinbiótico durante la gestación y la lactancia sobre la microbiota de la leche y del contenido cecal de las madres y sobre la microbiota cecal de la descendencia expuesta a una infección por rotavirus.

Metodología. Se administró diariamente el sinbiótico (SYN) o vehículo (REF) a ratas durante la gestación y lactancia. Se infectó a la descendencia con un rotavirus a día 5 de vida. A día 8 se recogieron muestras cecales para analizar la microbiota durante la gastroenteritis. A día 21 se recogieron muestras de leche, y contenido cecal de madres y crías para analizar la composición microbiana al final de la lactancia.

Resultados. La suplementación con el sinbiótico moduló la composición de la microbiota cecal de las madres y de la leche materna, incrementando la proporción de los géneros *Bifidobacterium* y *Faecalibaculum,* entre otros. Además, las crías del grupo SYN presentaron una mejora de los parámetros asociados con la infección. Dicha mejora podría estar asociada a los cambios de la microbiota de estos, ya que se observó una disminución de la abundancia de los géneros E*nterococcus* y *Enterobacter* y un incremento de *Escherichia-Shigella*. Además, al final de la lactancia, una vez superada la infección, las crías presentaban también un incremento de *Bifidobacterium* en el contenido cecal.

Conclusiones. La administración del sinbiótico durante la gestación y la lactancia modifica la composición microbiana intestinal y de la leche materna de las madres. Además, modula la colonización bacteriana del neonato para favorecer la resolución de la infección por rotavirus.

P29. Ingerir dos postbióticos combinados con un prebiótico disminuye el estrés oxidativo y aumenta la longevidad.

Baca Muñoz A[1], Félix Escalera J[1], Díaz Del Cerro E[1], Requena Rolania T[2], López Ballesteros A[3], Gómez Sánchez MJ[3], De la Fuente Del Rey M[1]. *[1]Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid. [2]CSIC. [3]Cantabria Labs.*

El envejecimiento tiene como base un estrés oxidativo (aumento de oxidantes frente a las defensas antioxidantes) en el que incide el estado redox inmunitario. La valoración de ciertos parámetros de estrés oxidativo en sangre humana y en leucocitos de ratones, permite determinar la velocidad de envejecimiento, esto es, la "edad biológica" (EB), indicativa de cómo se envejece y del riesgo de morbilidad y mortalidad. En la búsqueda de estrategias que ayuden a un mejor envejecimiento, la utilidad de postbióticos y prebióticos apenas se ha investigado, desconociéndose su papel en la EB y en la longevidad. El objetivo del trabajo ha sido analizar el efecto que la ingestión de un preparado con dos postbióticos (espermidina e inmunoferon®) y un prebiótico (hesperidina) puede tener en parámetros de estrés oxidativo que permiten determinar la EB en humanos y en ratones. Hombres y mujeres de entre 29 y 63 años divididos en dos grupos, ingirieron durante 2 meses una cápsula diaria con el preparado (grupo experimental; N= 20) o con excipiente (placebo; N= 15). Ratones viejos tomaron oralmente durante 2 semanas, 200µL de una solución del preparado o del placebo. Finalizado ese tiempo se obtuvo sangre periférica en humanos y leucocitos peritoneales en ratones y se analizaron las concentraciones de glutatión reducido (GSH) y oxidado (GSSG), la actividad de glutatión peroxidasa (GPx) y reductasa (GR), y la peroxidación lipídica. Los ratones se mantuvieron posteriormente para contabilizar su longevidad. Los resultados demuestran que la ingestión de este preparado disminuyó el estrés oxidativo en humanos y en ratones (aumentando la actividad de las enzimas antioxidantes GPx y GR y disminuyendo los oxidantes como GSSG y la peroxidación lipídica). Al aplicar el modelo matemático que determina la EB tanto en humanos como en ratones se observó un rejuvenecimiento significativo y en ratones, además, se obtuvo un aumento de longevidad.

P30. El consumo de una mezcla de probióticos mejora la inmunidad y disminuye la velocidad de envejecimiento.

Félix J[1], Baca A[1], Álvarez-Calatayud G[2], Taboada L[3], De la Fuente M[1]. *[1]Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid. [2]Área de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [3]Área de Medicina general y pediatría. Madrid.*

El sistema inmunitario, un excelente marcador del estado de salud, se deteriora con el envejecimiento, aumentando el riesgo

de morbilidad. Como el proceso de envejecimiento sucede a diferente velocidad en cada individuo, surgió el concepto de edad biológica (EB) que cuantifica esta velocidad, siendo más relevante que la edad cronológica para saber cómo se está envejeciendo. Para conocer esa EB se generó, en base a diferentes parámetros inmunitarios, el *Immunity clock*, modelo matemático que permite determinarla. En este contexto, el empleo de probióticos se está proponiendo como una buena estrategia para que, mejorando la inmunidad, se pueda hacer un mejor proceso de envejecimiento. El objetivo del presente estudio es comprobar si el consumo de un compuesto formado por tres cepas probióticas: *Bifidobacterium animalis* ssp. Lactis BS01, *Lactiplantibacillus plantarum* LP14, y *Lactobacillus reuteri* LRE02, comercializadas como "Osmobiotic Immuno Adulto", permite mejorar la inmunidad y con ello rejuvenecer la EB. Para ello, 27 voluntarios, 13 hombres y 14 mujeres tomaron estos probióticos. Antes y dos meses después de ingerir dicho compuesto se les extrajo sangre periférica de la que se obtuvieron los leucocitos, en los que se valoraron las siguientes funciones inmunitarias: quimiotaxis de neutrófilos y linfocitos, fagocitosis de neutrófilos, actividad antitumoral *Natural Killer* (NK) y linfoproliferación estimulada con fitohemaglutinina (PHA). Posteriormente se aplicó el *Immunity clock* para determinar la edad biológica. Los resultados muestran que, tras ese corto periodo de ingestión de probióticos, se mejora la fagocitosis, la actividad NK y la linfoproliferación con PHA, especialmente en las mujeres. Además, se rejuvenece una media de 10 años la EB. En conclusión, la mezcla de probióticos estudiados permite potenciar algunas funciones inmunitarias y ralentizar el proceso de envejecimiento, pudiendo proponerse esos probióticos como una buena estrategia para conseguir un envejecimiento saludable.

P31. Efectos de *Olea europaea* L. en un modelo humanizado de obesidad en ratones gnotobióticos.

López-Escánez L[1,2,3], Ruiz-Malagón AJ[1,2], Rodríguez-Sojo MJ[1,2], García-García J[1,2], Molina-Tijeras JA[1,2], Vezza T[1,2,3], Gbati L[1,2], Rodríguez-Cabezas ME[1,2], Gálvez J[1,2,4], Rodríguez-Nogales A[1,2]. *[1]Departamento de Farmacología. Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada. Granada. [2]Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs. GRANADA. [3]Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. [4]CIBEREHD.*

Introducción/Objetivo. La obesidad es una enfermedad no transmisible altamente prevalente, en la que el microbioma intestinal es clave. Este estudio evaluó el efecto del extracto de la hoja de *Olea europaea* L. (OLE) 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 OLE, FMTL y FMTL tratado con OLE. El trasplante de microbiota fecal se realizó durante cuatro semanas, y los ratones fueron tratados diariamente con OLE (25 mg/kg). Durante el experimento se monitorizó el peso corporal y la ingesta de comida. La semana previa al sacrificio se realizó el test de tolerancia a la glucosa. Tras el sacrificio, se tomaron muestras de hígado y grasa para histología y análisis de la expresión de proteínas por Western Blot.

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, habiendo sido también el grupo FMTO no tratado el que mostró un pico más alto de los valores glucémicos. Por otro lado, en el grupo FMTL se observó una tendencia en el descenso de proteínas asociadas con el proceso inflamatorio asociado a obesidad como MAPK, AKT, COX-2 e IL-6, así como un aumento del nivel de AMPK. Además, el tratamiento con OLE redujo el impacto de la dieta rica en grasa respecto al grupo FMTO no tratado.

Conclusión. La administración del extracto de hojas de *Olea europaea* L. tuvo un impacto beneficioso en ratones gnotobióticos trasplantados con microbiota obesogénica y sometidos a obesidad experimental.

P32. Estudio comparativo de probióticos en alimentos y en formulación farmacéutica: desde lo social a lo molecular.

Rengel E[1], Menzio G[1], Anton M[1], Velez D[1], Alonso-González P[2], Parga-Dans E[2], Arroyo-Calatayud M[1]. *[1]Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (IATA).Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). [2]Instituto de Productos Naturales y Agrobiología (IPNA). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).*

Introducción y objetivos. Los microorganismos probióticos son elementos capaces de modificar la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal humana, aportando beneficios para la salud. Para ser considerados probióticos, los microorganismos deben cumplir con rigurosos requisitos, sin embargo, muchas de estas especies de bacterias y levaduras han estado presentes en nuestra alimentación desde hace milenios a través de los alimentos fermentados. El kéfir, ha obtenido un reconocimiento especial, aunque los mecanismos subyacentes implicados en los beneficios sobre la salud derivados de su ingesta siguen siendo objeto de estudio. Esta investigación compara el conocimiento general sobre probióticos y la predisposición de consumo, así como el efecto diferencial del kéfir o probióticos de formulación farmacéutica (PFF) sobre distintas vías de señalización intestinal.

Metodología. Se utilizó una encuesta dirigida a un segmento de la población española (n= 136) y se aplicaron modelos *in vitro* para evaluar la viabilidad de los microorganismos durante la digestión gastrointestinal mediante citometría de flujo. Adicionalmente se evaluó el efecto del kéfir (n= 13) y de PFF (n= 4),

sobre receptores de señalización intestinal [i.e., receptor arilo, receptores *toll-like* (TLR) 4 y 9].

Resultados. Observamos una actitud positiva hacia los probióticos, con una fuerte tendencia al consumo, especialmente a través de los alimentos. Sin embargo, se detectó confusión sobre el tema y una necesidad de mayor información. Los resultados en modelos *in vitro* mostraron respuestas dependientes del producto, con una variabilidad significativa entre los 13 kéfires evaluados. En particular, se encontraron diferencias entre los kéfires y los PFF, sobre todo en relación con la vía de señalización TLR9.

Conclusión. Es necesario evaluar el conocimiento de los consumidores sobre los probióticos alimentarios y farmacéuticos para comprender las necesidades de la sociedad respecto a productos de consumo habitual. El efecto del kéfir y PFF puede diferir en vías de señalización específicas, aspecto poco estudiado que refuerza la falta de conocimientos sobre los mecanismos de los probióticos alimentarios que afectan a la salud humana.

P33. Efecto antitumoral del prebiótico PTSO en cáncer colorrectal asociado a colitis: impacto sobre la microbiota intestinal.

Rodríguez Sojo MJ[1], Ruiz Malagón AJ[2], Hidalgo García L[1], Molina Tijeras JA[2], Díez Echave P[1], López Escánez L[2], García García J[1], Vezza T[2], Gbati L[1], Rodríguez Sánchez MJ[2], Baños A[1], Rodríguez Cabezas ME[2], Rodríguez Nogales A[1], Gálvez Peralta J[2]. *[1]Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. [2]Centro de Investigación Biomédica (CIBM). Universidad de Granada. Instituto de Investigacion Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA). Universidad de Granada.*

Introducción. La inflamación crónica característica de la EII puede contribuir al inicio y desarrollo del CCR. Además, tanto la EII como el CCR se asocian con una alteración en la composición y/o función de la microbiota intestinal. El objetivo fue evaluar el impacto del prebiótico organosulfurado propil-propano-tiosulfonato (PTSO), derivado del género ampliamente utilizado en nutrición humana *Allium*, con propiedades antiinflamatorias, sobre el CCR asociado a colitis.

Metodología. Ratones C57Bl/6 fueron pre-tratados con PTSO (1 mg/kg) durante 2 semanas y se indujo CAC mediante la administración de azoximetano (AOM)-sulfato de dextrano sódico (DSS). El tratamiento se mantuvo todo el ensayo y se usó 5-fluorouracilo (15 mg/kg) como control. El proceso tumoral se evaluó macroscópicamente y por colonoscopia. Los marcadores inflamatorios y poblaciones inmunitarias en muestras de colon, sangre y nódulos (MLN) se analizaron mediante citometría de flujo y en los contenidos intestinales se analizó la composición microbiana (Illumina MiSeq). Además, las propiedades inmunomoduladoras y antiproliferativas/antitumorales del PTSO se analizaron *in vitro* utilizando células humanas de colon HCT-116, CACO-2 y NCM-35 y mastocitos HMC-1.2.

Resultados. El pretratamiento con PTSO redujo la inflamación colónica y tumorigénesis. Esto redujo la infiltración de células inmunitarias en la mucosa, incluidos macrófagos (CD45+CD11b+Ly6G-MHCII-Ly6C-) y neutrófilos (CD45+CD11b+Ly6G+), y aumentó las células linfoides (CD3+CD4+) en MLN. Esto se asoció con un efecto antiproliferativo y antiinflamatorio por una reducción de pSTAT3/STAT3 e IL-6. Además, el PTSO consiguió restaurar la microbiota alterada recuperando la biodiversidad microbiana. El PTSO redujo la proliferación y supervivencia de células tumorales mediante la reducción de pSTAT3/STAT3 y aumentó la apoptosis *in vitro*. Además, el medio condicionado de mastocitos modulados por el PTSO afecta negativamente a la supervivencia de las células tumorales.

Conclusiones. El prebiótico PTSO disminuye el desarrollo tumoral mediante la modulación de la microbiota, revelando un efecto inmunomodulador y antiproliferativo, por lo que podría considerarse una nueva estrategia terapéutica complementaria en el CCR en humanos.

MICROBIOLOGÍA-VETERINARIA SESIÓN 1

P34. Detección de *Dorea longicatena* mediante el uso de anticuerpos, citometría de flujo y separación inmunomagnética.

Marcos-Fernández R[1,2], Fernández-Gosende M[3], Hidalgo-Cantabrana C[3], Martínez-Álvarez N[3], Margolles A[1,2], Delgado S[1,2]. *[1]Departamento de Microbiología y Bioquímica. Instituto de Productos Lácteos de Asturias. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC). Villaviciosa, Asturias. [2]Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Asturias, España. [3]MicroViable Therapeutics SL. Gijón, Asturias.*

Introducción/Objetivos. La importancia de conocer si la microbiota intestinal podría tener un papel importante a la hora de afectar a la rutina deportiva es de gran interés para los atletas que trabajan en disminuir el tiempo de recuperación durante el entrenamiento. En un estudio previo se comprobó la mayor abundancia relativa de diferentes especies bacterianas presentes en la microbiota intestinal de ciclistas profesionales respecto a controles sanos. En concreto, *Dorea longicatena*, que se utilizó en este estudio con el objetivo de detectar y comprobar, mediante citometría de flujo y Western Blot, la especificidad de un anticuerpo dirigido a la superficie celular para enriquecer, aislar y caracterizar su potencial utilidad como probiótico de nueva generación en el rendimiento deportivo.

Metodología. Se evaluó el marcaje de *Dorea longicatena* y 13 bacterias intestinales de manera individual mediante citometría de flujo utilizando un anticuerpo policlonal obtenido en conejo frente a *D. longicatena*. Además, la especificidad del anticuerpo se comprobó mediante Western blot. Microbiotas sintéticas defi-

nidas y complejas obtenidas de heces fueron procesadas para detectar y enriquecer esta especie bacteriana.

Resultados. Los resultados permitieron comprobar la especificidad del anticuerpo policlonal sobre la detección de esta bacteria tanto de manera individual, como sobre microbiotas de composición definida. Además, se observó mediante metataxonómica del 16S el enriquecimiento de esta especie en microbiotas sintéticas y microbiotas complejas obtenida de heces de deportistas.

Conclusiones. Nuestro estudio muestra el potencial de la citometría de flujo en la detección de la especie *Dorea longicatena*. Es posible enriquecer este microorganismo en la fracción positiva de microbiotas sintéticas definidas y complejas para su estudio posterior.

P35. Relación entre la microbiota intestinal y características antropométricas, dieta y hábitos en pacientes de una ciudad de Argentina.

Keller ML[1], Machado Casini F[2], Mendive Dubourdieu P[3], Rodríguez Specker T[2], Campot Moreira MP[2]. *[1]Instituto Fares Taie. [2]Enteria. [3]Área de Investigación, Escuela de Nutrición. Universidad de la República.*

Introducción. La microbiota está emergiendo como parte de la medicina de precisión. Algunos factores que afectan su composición en adultos son edad, índice de masa corporal (IMC), dieta, ejercicio y horas de sueño. El objetivo fue correlacionar dichos factores con indicadores de la microbiota intestinal.

Metodología. Se realizó secuenciación masiva de muestras de heces de 31 pacientes con síntomas gastrointestinales de Mar del Plata, previa extracción con QIAamp PowerFecal Pro DNA Kit. Para el análisis bioinformático se utilizó un pipeline propio. Los valores fueron comparados con una base de datos local urbana, de sujetos adultos, normopeso, omnívoros, sin enfermedades crónicas, que no consumieron fármacos, probióticos ni antibióticos durante los últimos 6 meses. Se correlacionaron edad, IMC, dieta y hábitos con diversidad, grupos funcionales, filos, géneros y especies, utilizando coeficientes de Spearman, Kendall y Punto Biserial (valor $p < 0,05$)

Resultados. La edad correlacionó negativamente con *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* y el grupo funcional de bacterias productoras de AGCC. La diversidad se asoció positivamente con las horas de sueño. El IMC mostró correlación negativa con *Alistipes* y *Butyricimonas*, y positiva con *Dorea.* Observamos correlación positiva entre el hábito evacuatorio y la abundancia de *Bacteroidetes*, siendo negativa con *Methanobrevibacter*. El ejercicio se vinculó negativamente con *Salmonella enterica*, y el hábito de fumar se asoció con *Sutterella* y *Parabacteroides*. La dieta vegetariana se relacionó positivamente con *Alistipes, Blautia* y *Ruminococcus*, y negativamente con *Streptococcus*. El consumo de legumbres correlacionó con las bacterias asociadas al metabolismo de carbohidratos. La variedad de vegetales y frutas se asoció positivamente a *F. prausnitzii*, *Roseburia* y *Clostridium butyricum*.

Conclusiones. La menor edad, el consumo de vegetales, legumbres y frutas, el ejercicio, el sueño y el no fumar se asocian con mayor abundancia de bacterias productoras de AGCC, coincidiendo con la literatura. Ésto parecería ser independiente de los síntomas reportados por los pacientes.

P36. Evaluación *in vitro* del efecto prebiótico de tres especies de algas rojas.

López-Santamarina A, Cardelle-Cobas A, Mondragón Portocarrero A, Cepeda Sáez A, Miranda López JM. *Laboratorio de Higiene Inspección y Control de Alimentos. Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología. Universidade de Santiago de Compostela. Campus Terra, Lugo.*

Diferentes estudios han demostrado el potencial efecto prebiótico de los carbohidratos extraídos de las algas, sin embargo, apenas existen estudios con las algas enteras. Además, el estudio de la modulación de la microbiota en estos trabajos se ha llevado a cabo por *q*PCR o FISH, cuando las técnicas de secuenciación masiva proporciona mucha más información. Por ello, el objetivo de este trabajo ha sido determinar el potencial efecto prebiótico, *in vitro*, de tres algas enteras rojas del Atlántico (*Porphyra umbilicales*, *Palmaria palmata* y *Chondrus crispus*) empleando la secuenciación masiva para determinar los cambios bacterianos producidos.

Las algas se sometieron a la digestión gastrointestinal completa, de la boca al intestino delgado, siguiendo la metodología descrita en protocolo INFOGEST (Brodkorb et al., 2019) y para la fermentación colónica la descrita en un trabajo previo (López-Santamarina et al. 2022). La modulación bacteriana se evaluó mediante secuenciación del gen 16S rRNA y posterior análisis bioinformático (Qiime2-2023.9, MicrobiomeAnalyst y STAMP) y el análisis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) se llevó a cabo por HPLC-DAD. Además, se determinó la composición nutricional y mineral de las tres algas siguiendo métodos de la AOAC.

El análisis de la composición nutricional mostró un alto contenido en fibra (30-45 % e.s.); el contenido en proteínas también resultó ser elevado (15-30 % e.s.). En cuanto a la microbiota intestinal, los resultaros mostraron un aumento significativo de bacterias beneficiosas como *Akkermansia municiphila*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum* o *Lactobacillus ruminis*. Además, la producción total de AGCC fue mayor en estas algas en comparación con un estudio similar con algas pardas (López-Santamarina et al. 2022).

En conclusión, los resultados presentados en este trabajo son prometedores en cuanto al efecto prebiótico de las algas estudiadas y podrían abrir nuevas oportunidades de investigación y aplicación en el área de la Nutrición Humana.

P37. Microbioma intestinal y factores dietéticos e individuales en sujetos con RT-PCR positiva recurrente para SARS-CoV-2.

Jiménez Arroyo C[1], Molinero García N[1], Ramos M[2], del Val M[2], Moreno Arribas MV[1]. *[1]Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL). Madrid. [2]Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO). Madrid.*

La recurrencia de RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 se encuentra con frecuencia en pacientes con COVID-19 dados de alta, pero su significado clínico y especialmente los factores implicados siguen sin estar claros. Aunque todavía se desconocen los mecanismos de la interacción entre el virus y el microbioma intestinal, se ha descrito una disbiosis intestinal asociada a la enfermedad, así como una relación entre el estado del microbioma y la susceptibilidad o riesgo a la COVID-19, en la que pueden estar también implicados otros factores propios del individuo. En este estudio se ha investigado la asociación entre la RT-PCR positiva persistente para SARS-CoV-2 y el microbioma intestinal, teniendo en cuenta otros factores individuales, incluidos parámetros clínicos e inmunológicos y hábitos dietéticos.

Se recogieron datos completos sobre la COVID-19 (duración RT-PCR positiva, síntomas, gravedad, vacunación), clínicos, dieta y estilo de vida, y muestras biológicas (sangre y heces) de 32 pacientes que incluyen dos grupos, grupo con RT-PCR positiva persistente (n= 23) y grupo "control" con RT-PCR positiva de duración inferior a 30 días (n= 8). El ADN fecal total se extrajo mediante un protocolo optimizado y se realizó un análisis metagenómico por *shotgun* para profundizar en los perfiles microbianos estructurales, composicionales y funcionales. Se evaluaron los perfiles de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (GC/FID), como otro indicador de la funcionalidad del microbioma, así como la inmunidad innata y adaptativa-humoral y celular.

Los resultados revelan un impacto diferencial en el microbioma, tanto a nivel de composición como de funcionalidad, dependiendo de la duración de la RT-PCR positiva y otros factores del individuo, como parámetros clínicos y determinados componentes de la dieta. En conjunto, los niveles de carga viral de SARS-CoV-2 parecen ejercer un impacto evidente en el microbioma intestinal que, dependiendo de factores del individuo, se mantiene en el tiempo.

P38. Exposición microbiana fetal: análisis cultivo-dependiente y secuenciación del líquido amniótico.

González Rovira M[1], Sainz Bueno JA[2], Martínez Pancorbo C[3], Gutiérrez Pozo G[4], Mellado Durán E[1], Sousa Martín C[1], Moreno Amador ML[1]. *[1]Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Sevilla. [2]Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. [3]Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Sagrado Corazón. Sevilla.;[4]Departamento de Genética. Facultad de Biología. Sevilla.*

Introducción/Objetivos. El líquido amniótico (LA) es un fluido biológico, complejo y dinámico que rodea al feto durante el embarazo. Está compuesto por nutrientes, proteínas, hormonas y productos bioquímicos. El análisis proteómico del LA ha identificado proteínas no humanas procedentes de microorganismos en bajos niveles. Con estos antecedentes el objetivo principal de este estudio ha sido analizar la presencia de microorganismos viables en el LA de mujeres sanas, y verificar su crecimiento en dicho entorno.

Metodología. Mediante procedimientos estériles para el control de la contaminación se recogieron 75 muestras de LA de gestantes en 2º y 3er trimestre del embarazo (62 de amniocentesis, y 13 de cesáreas), descartándose 7 de ellas debido a contaminación con sangre o volumen insuficiente para realizar los ensayos. La identificación de los microorganismos en el LA se realizó mediante técnicas cultivo-dependientes y secuenciación.

Resultados. Se cultivaron un total de 68 muestras de LA, detectándose colonias aisladas en el 16/58 de las muestras de amniocentesis y 7/10 de las cesáreas, tanto en condiciones anaerobias (38,2% en amniocentesis y 78,9% en cesáreas) como aerobias (61,8% en amniocentesis y 21,1% en cesáreas). Aunque ciertos microorganismos se aislaron específicamente en determinados trimestres, los géneros *Bacillus, Cutibacterium, Micrococcus* y *Staphylococcus* se detectaron en ambas etapas gestacionales. Paralelamente, se analizó si la composición del LA permitía el crecimiento de los géneros aislados, comparándose con muestras no inoculadas. Se observaron diferentes patrones de crecimiento en las muestras de LA.

Conclusiones. Se ha detectado la presencia en el LA de bacterias viables aerobias y anaerobias. La incubación *in vitro* del LA reveló que las bacterias no crecían en todos los LA analizados, por lo que la diferente composición del LA es relevante. Son necesarios más estudios para determinar la función de los microorganismos en el LA, el control inmunitario de la madre sobre estos y, si la presencia microbiana podría estar relacionada con la respuesta inmunitaria fetal.

P39. Efecto modulador de quercetina-*Akkermansia muciniphila* sobre la microbiota intestinal tras la administración de amoxicilina-clavulanato.

González Robles A[1], Román Sagüillo S[1], Juárez Fernández M[1,2], Martínez Flórez S[1], González Gallego J[1,2], García Mediavilla MV[1,2], Jover Atienza R[2,3], Nistal González E[1,2], Sánchez Campos S[1,2]. *[1]Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. [2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Instituto de Salud Carlos III. [3]Hepatología Experimental. IIS Hospital La Fe & Dep. Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Valencia.*

Introducción. La administración de amoxicilina-clavulanato (AC) provoca alteraciones del metabolismo hepático, siendo los cambios de la microbiota intestinal un posible mecanismo

implicado. La suplementación con quercetina y *Akkermansia muciniphila* (Q-A) podría, a través de su descrita capacidad de modular la microbiota, revertir dichas alteraciones.

Objetivo. Analizar la composición de la microbiota intestinal en un modelo murino tras la administración de AC y la posterior suplementación con Q-A.

Metodología. Ratones C57BL/6J fueron tratados vía oral con AC a dosis comprendidas entre 50 mg/kg/día y 500 mg/kg/día (AC50, AC100, AC300 y AC500). Tras 6 semanas se cesó el tratamiento con AC y los grupos se subdividieron en función de la suplementación o no con Q-A, durante 3 semanas. Se realizó un análisis metagenómico a partir de muestras fecales.

Resultados. El tratamiento con AC provocó cambios significativos en la abundancia relativa de algunos taxones. En concreto, se observó una disminución de los filos Verrucomicrobiota, Cyanobacteriota y Thermodesulfobacteriota, así como de algunas de sus clases –Verrucomicrobiae, Vampirivibrionia y Desulfovibrionia– y géneros –*Akkermansia*, *Gastranaerophilales* y *Bilophila*–, mientras que Pseudomonadota, su clase Gammaproteobacteria y géneros pertenecientes a esta –*Enterobacter*, *Morganella* y *Klebsiella*– aumentaron en el grupo AC. Estos cambios fueron dependientes de la dosis y se observaron a concentraciones superiores a 100 mg/kg. La suplementación con Q-A provocó un efecto opuesto, con el aumento de filos como Verrucomicrobiota, Cyanobacteriota y Actinomycetota, y la reducción de Pseudomonadota y Bacillota y sus clases y géneros asociados, especialmente en los grupos que habían recibido las dosis más bajas de antibiótico.

Conclusiones. El tratamiento antibiótico genera un perfil metagenómico característico, mientras que la suplementación con Q-A parece provocar cambios composicionales opuestos en los grupos con las dosis más bajas de amoxicilina-clavulanato. No obstante, son necesarios estudios complementarios que confirmen dichos resultados.

P40. Diversidad y abundancia relativa de especies de *Prevotella intestinal* en ciclistas y no deportistas colombianos.

Quintero KQ[1], Aya JV[2], De La Fuente M[3], Vega LC[2], López DF[4], Guzmán MP[4], Martínez DF[2], Cruz LB[2], Castillo AK[2], González MR[1], Cala MP[5], Ramírez JD[2], Muñoz CM[2]. *[1]Universidad Europea de Madrid. Madrid. [2]Centro de Investigaciones en Microbiología y Biotecnología de la Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. [3]Universidad Complutense de Madrid. Madrid. [4]Centro Latinoamericano de Nutrición (CELAN). Bogotá, Colombia. [5]Centro de Metabolómica – Metcore. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.*

Introducción. Las comunidades bacterianas a nivel intestinal representan la mayor biomasa microbiana en humanos. Dentro de estas comunidades se encuentran las especies de *Prevotella*, pertenecientes al filo *Bacteroidetes*, familia *Prevotellaceae* y género *Prevotella*. Estudios denotan que las especies de *Prevotella* son más abundantes en deportistas de resistencia como los ciclistas, en comparación con personas sedentarias. Asimismo, una mayor abundancia de *Prevotella* está relacionada con la microbiota oral, un estilo de vida no occidental y dietas ricas en fibra. El objetivo de esta investigación fue caracterizar las especies de *Prevotella* intestinales en deportistas de ciclismo de ruta y no deportistas.

Metodología. Se trabajó una submuestra derivada de una tesis doctoral de deportistas de ciclismo (n= 12) y no deportistas (n= 7). A partir de las muestras de heces de dichos individuos se hizo extracción de ADN QIAamp PowerFecal DNA Kit, secuenciación de metagenómica tipo shotgun usando la plataforma Illumina y análisis de bioinformática para seleccionar la diversidad y abundancia relativa del género *Prevotella* en cada grupo.

Resultados. El 88,3% del total de lecturas de *Prevotella* fueron encontradas en los ciclistas y en los no deportistas el 11,7%. Las especies encontradas en ambos grupos fueron: *P. ruminicola, P. melaninogenica, P. fusca, P. dentalis, P. denticola, P. intermedia, P. enoeca.* En los ciclistas la especie de mayor abundancia relativa fue *P. ruminicola* y en los no deportistas fue *P. dentalis*, en ambos grupos la menor abundancia relativa fue de *P. enoeca*. Se presentaron diferencias estadísticamente significativas con *P. ruminicola, P. melaninogenica* en ciclistas *y P. intermedia, P. dentalis y P. enoeca* en los no entrenados.

Conclusiones. La abundancia de la especies de *Prevotella* fue mayor en ciclistas con relación a los no entrenados. Los hallazgos corresponden a especies más abundantes de la microbiota oral, por lo que se sugiere realizar más estudios que determinen las especies de *Prevotella* en esta localización en ambos grupos.

P41. Producción de alanina aminopeptidasa en cepas de enterococos intestinales alimentados con diferentes dietas altas en grasa.

Andújar Tenorio N[1], Segarra Robles AB[2], Cobo Molinos A[3], Martínez Rodríguez AM[4], Hidalgo Pestaña M[1], Gálvez del Postigo Ruiz A[1], Prieto Gómez I[2], Martínez Cañamero M[1]. *[1]Área de Microbiología, Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén. [2]Área de Fisiología, Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén. [3]Departamento de Microbiología. Universidad de Granada. [4]Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Jaén.*

Introducción/Objetivos. Las aminopeptidasas son enzimas involucradas en diferentes procesos fisiológicos relevantes, entre los que destaca su importante papel en la patogénesis de la hipertensión. En este trabajo nos preguntamos si la dieta podría tener influencia en la selección a nivel intestinal de cepas con un determinado patrón de producción de estos enzimas, presentando los resultados obtenidos con el caso concreto de la alanina aminopeptidasa.

Metodología. Doce ratones machos Swiss Webster ICR (CD-1) (Harlan Laboratories) fueron divididos en cuatro grupos

alimentándose durante tres meses con dieta estándar (Panlab, Barcelona, España) o una de tres dietas altas en grasas (dieta estándar complementada con un 20% de aceite de oliva virgen extra-orgánico –EVOO–, aceite de oliva refinado –ROO– o mantequilla –BT–). Se estos ratones se aisló una colección de 75 cepas de enterococos genotípicamente distintas. La posible producción de actividad aminopeptidasa de los enterorocos se llevó a cabo mediante un análisis fluorimétrico y se utilizó la prueba de homogeneidad de chi^2 para tablas de contingencia seguida por la prueba exacta de Fisher para comprobar si había diferencias en la presencia de alanina aminopeptidasa según las variables de especie, tiempo y dieta.

Resultados. Quince cepas de la colección presentaron actividad alanina aminopeptidasa en células intactas. No se encontraron diferencias significativas en la distribución de cepas positivas por dieta o por tiempo, pero sí se encontró que su presencia está significativamente relacionada con la especie, destacando la fracción de positivas/negativas en *E. casseliflavus*, especialmente a tiempo intermedio y en la dieta enriquecida con aceite de oliva virgen extra.

Conclusiones. Según nuestros resultados el principal factor determinante de la producción de alanina aminopeptidasa por enterococos intestinales es la especie presente en la microbiota, aunque esta significación se pone de manifiesto específicamente en determinados tiempos y dietas evidenciando una vez más la importancia de la alimentación.

P42. Caracterización fenólica de aceites de oliva hojiblanca y picual como potenciales moduladores de la microbiota.

Montoro Alonso S[1,2] , Rueda Robles A[1,2] , Duque Soto C[1], Expósito Almellón X[1], López Salas L[1], Quirantes Piné R[3], Borras Linares I[3], Lozano Sánchez J[1]. *[1]Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. [2]Torres Morente SAU. [3]Departamento de Química Analítica. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada.*

Numerosos estudios señalan una correlación entre la disbiosis intestinal y la salud humana, impulsando así la investigación de nuevas estrategias para su regulación. Entre ellas destaca el estudio y consumo de alimentos con potenciales efectos prebióticos como uno de los enfoques más investigados. En este sentido, los compuestos fenólicos presentes en el aceite de oliva han demostrado modular la composición microbiana, el metabolismo y aumentar la diversidad de las comunidades bacterianas intestinales, lo que produce efectos beneficiosos no solo a nivel intestinal, sino también sobre otras enfermedades relacionadas.

Por ello, el objetivo central de este trabajo consistió en realizar una caracterización detallada del perfil fenólico del aceite de oliva virgen extra de variedades hojiblanca y picual con el fin de evaluar la potencialidad de estos aceites como moduladores de la microbiota intestinal. Para ello, se procedió a la extracción líquido-líquido de los compuestos fenólicos del aceite y su posterior análisis mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas con analizador cuadrupolo tiempo de vuelo (HPLC-QTOF-MS). La separación cromatográfica se llevó a cabo en una columna C18 de 1,8 µm utilizando como fase móvil agua con 0,25% de ácido acético y metanol, inyectando 10 µL de muestra, y en modo de ionización negativo en el detector.

Los resultados obtenidos permitieron realizar una evaluación cualitativa de la presencia de compuestos fenólicos en las distintas variedades de aceite de oliva virgen extra, picual y hojiblanca. Entre los compuestos mayoritarios identificados destacan el ácido elenólico, tirosol, hidroxitirosol, oleuropeína aglicona, y decarboximetil oleuropeina aglicona. En conclusión, la rica composición fenólica encontrada resalta el potencial de estos aceites sobre un posible efecto modulador de la microbiota intestinal, ya que se identificaron componentes con la capacidad de ejercer un impacto positivo en la salud gastrointestinal.

P43. Desarrollo de *leathers (snacks)* a partir de desperdicios de zanahoria y efectos en la microbiota intestinal y el metabolismo de carotenoides.

Chagas EGL [1], Relaño de la Guía E [2], Molinero N [2], Tamargo A [2], Carvalho RA [1], Moreno-Arribas MV [2], González de Llano D[2]. *[1]Facultad de Ciencia Animal e Ingeniería de Alimentos. Universidad de São Paulo. Pirassununga, SP, Brasil. [2]Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL). CSIC-UAM. Madrid.*

La valorización de los residuos y desperdicios alimentarios es un reto actual para la industria alimentaria. El desarrollo y obtención de *snacks* a base de alimentos vegetales puede ser una buena opción, por ser una fuente importante de nutrientes y compuestos bioactivos, si bien antes de comercializar estos productos es necesario realizar estudios para evaluar su calidad nutricional y efectos en la digestión y microbiota intestinal.

En este estudio, se han desarrollado snacks (*leathers*) mediante "*tape-casting*" a partir de residuos de zanahorias descartadas en supermercados. Tras la caracterización de los productos obtenidos (contenido de agua, resistencia/alargamiento a la rotura, composición fenólica y carotenoides, actividad antioxidante), se llevó a cabo una digestión gastrointestinal y fermentación colónica *in vitro* (n= 3) seguida del análisis de los cambios en la composición microbiana (secuenciación del gen del ARNr 16S) y su funcionalidad metabólica colónica mediante formación de metabolitos carotenoides (UPLC-ESI-TQ-MS/MS).

La digestión gastrointestinal simulada mejoró la bioaccesibilidad de los compuestos antioxidantes de los snacks de zanahoria, como matriz compleja rica en carotenoides y compuestos fenólicos. Durante la fermentación colónica (0, 24 y 48 h) no se observaron cambios microbianos significativos (diversidad alfa

y beta), sin embargo, se detectaron cambios en la abundancia relativa del género *Bifidobacterium*, junto con una disminución de algunos patógenos, a la vez que una reducción de β-caroteno, α-caroteno y luteína (78,44%, 77,38% y 95,35% respectivamente), y un aumento de derivados de la vitamina A (217,95% y 126% de ácido all-trans-retinoico y γ-caroteno, respectivamente), probablemente debido a la conversión de carotenoides por la microbiota intestinal.

El consumo de *leathers* de zanahoria puede afectar positivamente a la microbiota intestinal, favoreciendo el metabolismo de los carotenoides en derivados de vitamina A, que están más biodisponibles, lo que sugiere el interés de la reutilización total de deshechos de zanahoria y otros vegetales, como potencial ingrediente alimentario.

MICROBIOLOGÍA-VETERINARIA SESIÓN 2

P45. Microbiota en estadios iniciales de daño de la mucosa intestinal en contexto de cáncer colorrectal.

Ruiz-Saavedra S[1], Arboleya S[1], Nogacka A[1], González del Rey C[2], Suárez A[2], Díaz Y[3], Gueimonde M[1], Salazar N[1], González S[4], González de los Reyes-Gavilán C[1]. *[1]IPLA-CSIC. [2]Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. [3]Hospital Carmen y Severo Ochoa. Cangas del Narcea Asturias. [4]Universidad de Oviedo.*

Introducción. El daño de la mucosa intestinal se produce de forma progresiva a lo largo de los años previos al desarrollo del cáncer colorrectal (CCR). La detección endoscópica de pólipos y el examen histopatológico se utilizan clínicamente para determinar el riesgo de desarrollo de CCR y la progresión de las lesiones de la mucosa intestinal.

Métodos. Se analizó la composición de la microbiota fecal mediante secuenciación del gen del ARNr 16S y los niveles de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) mediante cromatografía de gases en un total de 64 voluntarios sometidos a colonoscopia de cribado de CCR con análisis histopatológicos. Los resultados se compararon entre 1) grupos de diagnóstico (controles no patológicos y pólipos), 2) individuos con pólipos hiperplásicos o adenomas convencionales, y 3) displasias de bajo y alto grado en adenomas convencionales.

Resultados. Al comparar por diagnóstico clínico y grupos histopatológicos, los taxones afectados pertenecían principalmente a los filos *Bacillota* y *Euryarchaeota*. Se detectaron más alteraciones en la composición de la microbiota en individuos con adenomas convencionales que en el grupo con pólipos hiperplásicos. *Ruminococcus torques* se encontró incrementado tanto en los pólipos hiperplásicos como en los adenomas convencionales, mientras que la familia *Eggerthellaceae* lo estuvo solamente en los pólipos hiperplásicos. La abundancia relativa de *Prevotellaceae*, *Oscillospiraceae*, *Methanobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Christensenellaceae*, *Erysipelotrichaceae* y *Clostridiaceae* varió en los adenomas convencionales en función del grado de displasia, sin alteraciones en el perfil de los AGCC mayoritarios.

Conclusiones. Los resultados sugieren la reorganización de grupos microbianos implicados en procesos fermentativos a nivel intestinal.

P46. Birth mode, environment and breastfeeding determine the maternal-infant microbiota transmission: metagenomic approach to the infant microbial dynamics and evolution.

Collado MC[1], Selma-Royo M[1], Dubois L[2], Manara S[2], Armanini F[2], Cabrera-Rubio R[1], Valles-Colomer M[3], Parra-Llorca A[4], Escuriet R[5], Martínez-Costa C[6], Segata N[2]. *[1]IATA-CSIC. Valencia. [2]Department of Cellular, Computational and Integrative Biology (CIBIO). University of Trento. Trento, Italy. [3]MELIS Department. University Pompeu Fabra. Barcelona. [4]Health Research Institute La Fe. Neonatal Research Group, Division of Neonatology. Valencia. [5]Gerencia de Procesos Integrales de Salud. Área Asistencial. Servicio Catalán de la Salud. Generalitat de Catalunya. Centre for Research in Health and Economics. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona. [6]Department of Pediatrics. Hospital Clínico Universitario. University of Valencia. Nutrition Research Group of INCLIVA. Valencia.*

Objectives and study. The composition and maturation of the early-life microbiota are modulated by a number of perinatal factors, whose interplay in relation to microbial vertical transmission remains inadequately elucidated. In this study, we analysed the impact of place and mode of delivery along with feeding mode on infant gut colonisation and vertical microbiota transmission during the first year of life.

Methods. 34 mother-infant pairs from the MAMI birth cohort followed during the first year of life were included. Maternal-infant faecal samples and breast milk samples were analysed by shotgun metagenomics. Clinical and anthropometric data were collected. Using recent strain-tracking methods, we analysed the transmission of mother-to-infant microbiota in two different birth environments: hospital-born (vaginal/C-section) and home-born (vaginal) infants and their mothers. The microbiome of breast milk and the effects of breastfeeding were also investigated.

Results. While delivery mode primarily explains initial compositional differences, place of birth impacts transmission timing, being early in-home births and delayed in C-section deliveries. Transmission patterns varied greatly across species and birth groups, yet certain species, like *Bifidobacterium longum*, were consistently vertically transmitted regardless of delivery setting. Breastfeeding duration was correlated with the retention and the functional diversity of *B. longum*, one of the most consistently vertically transmitted species. Strain-level analysis of *B. longum* highlighted relevant and consistent subspecies replacement patterns mainly explained by breastfeeding prac-

tices driving changes in HMO-degrading capabilities. Interestingly, species present in breast milk samples are also among those most abundant in the infant gut microbiota during the first six months, such as *Bifidobacterium longum*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Enterococcus faecalis*. Besides this, most of the species found in milk samples were also found in infants at 1 week. Over the first year of life, this ratio diminished, as fewer and fewer species found in human milk were found in the infant's gut.

Conclusion. Our findings highlight how birth environment, duration of breastfeeding and other lifestyle preferences collectively shape vertical transmission and influence infant gut colonisation early in life, with potential long-term implications for infant development. In addition, our results recall for a more comprehensive analysis of strain-level dynamics early in life including more perinatal factors including breastfeeding, affecting early-life microbiota assembly.

P47. La interacción entre el metiloma y la microbiota nasal permite identificar la severidad de la COVID-19.

García-García J[1], Díez-Echave P[1], Martín-Castaño B[2], Hidalgo-García L[1], Ruiz-Malagón AJ[1], Molina-Tijeras JA[1], Rodríguez-Sojo MJ[1], Redruello A[2], Martínez-Zaldívar M[3], Mota E[3], Cobo F[4], Álvarez-Estévez M[5], García F[5], Colmenero-Ruiz M[6], Carazo Á[5], Rodríguez-Cabezas ME[7], Martín J[8], Morón R[9], Rodríguez-Nogales A[7], Gálvez J[7]. *[1]Centro de Investigación Biomédica. Universidad de Granada. [2]Centro de Salud Las Gabias. [3]Centro de Salud Salvador Caballero. [4]Servicio Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. [5]Servicio Microbiología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. [6]Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. [7]Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA). [8]Departmento de Biología Celular e Inmunología. Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra. [9]Servicio Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Clínico San Cecilio.Granada.*

Introducción. El estudio de la infección por SARS-CoV-2 ha sido de especial interés durante los últimos años. Se han descrito numerosos factores que podrían correlacionar con su severidad, entre ellos la microbiota y el metiloma. El SARS-CoV-2 ha sido asociado tanto con la existencia de disbiosis de la microbiota nasal como con un cambio en el perfil de metilación de los pacientes. No obstante, la relación que pueda haber entre microbiota, metiloma y severidad de la enfermedad aún no ha sido establecida.

Metodología. El papel de la microbiota y el metiloma en la infección por SARS-CoV-2 se evaluó a través de un estudio multicéntrico en el área metropolitana de Granada. Se reclutaron 55 pacientes infectados, los cuales se agruparon en tres grupos dependiendo de la gravedad de la sintomatología: leve, moderado y grave. De cada paciente se obtuvo una muestra nasofaríngea para la identificación de la microbiota y una muestra sanguínea para evaluar el perfil de metilación de monocitos y linfocitos.

Resultados. El análisis de la microbiota nasal reveló que, en función de la sintomatología, la composición bacteriana se ve modificada de tal manera que es posible llevar a cabo la identificación de biomarcadores específicos. De la misma forma, el perfil de metilación también se ve modificado en función de la gravedad, observándose genes que aumentan o disminuyen su expresión. Finalmente, parece existir una asociación entre los biomarcadores bacterianos y la hipermetilación o hipometilación de los genes para cada grupo.

Conclusiones. La sintomatología ocasionada por la infección del SARS-CoV-2 parece estar relacionada con la abundancia de determinadas bacterias de la microbiota nasal. A su vez, dichas bacterias son capaces de modificar la metilación de genes claves de la enfermedad. Por tanto, se establece que la interacción entre microbiota y metiloma es clave para el desarrollo de la enfermedad.

P48. Efecto del dextrano producido por *Weisella cibaria* en la microbiota intestinal de población celíaca.

Mohedano ML[1], Díez I[1], Sáez E[2], Martínez-Cuesta MC[2], López P[1], Requena T[2]. *[1]Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CSIC). [2]Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CSIC).*

Introducción. La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico resultado de una respuesta inmunitaria anormal por la ingestión de gluten, lo que provoca una inflamación crónica del intestino delgado. Se ha demostrado que los pacientes con EC presentan con frecuencia disbiosis en la microbiota intestinal. En este trabajo hemos explorado *in vitro* la posible influencia del dextrano de *Weisella cibaria* sobre la microbiota intestinal en la población celíaca.

Métodos. El dextrano extracelular producido por *W. cibaria* BAL3C-5 fue recuperado del sobrenadante del cultivo y purificado por precipitación con etanol. Para el estudio de la microbiota se utilizó un Simulador Intestinal Dinámico (Simulador BFBL) inoculado previamente con material fecal de un individuo celíaco. Se extrajo el ADN microbiano y las muestras se analizaron por secuenciación metagenómica de los amplicones V3-V4 del gen ADNr 16S con la plataforma Illumina Sequencing PE250. También, se analizó la influencia de la suplementación con dextrano en la producción de ácidos grasos de cadena corta y de amonio, como indicadores de cambios en el metabolismo microbiano.

Resultados. El dextrano producido por *W. cibaria* BAL3C-5 es un α-glucano que contiene una cadena de α-(1-6) D-glucosa parcialmente ramificada en posiciones α-(1-4) (3,5%), α-(1-3) (11,7%) y α-(1-2) (2,6%) y con peso molecular de $7{,}56 \times 10^7$ Da; polímero con potencial efecto inmunomodulador. La suplementación con dextrano en el medio nutritivo del simulador

BFBL condujo a un aumento de ácidos grasos de cadena corta, sobre todo ácido butírico, y a una disminución del contenido de amonio. El cambio más significativo observado en la microbiota fue el incremento de *Bifidobacterium bifidum* durante la etapa de alimentación con dextrano.

Conclusión. Los resultados obtenidos indican un efecto bifidogénico del dextrano en la microbiota intestinal y la formación por *cross-feeding* de ácido butírico, que podrían resultar favorables en la población celíaca.

P49. Antibioterapia, microbiota y metaboloma intestinal en el niño menor de dos años.

Falcón Neyra MD, Delgado Pecellín I, Neth O, Espín Jaime B. *Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

Antecedentes. La exposición a antibióticos supone cambios profundos en la microbiota durante un periodo no bien establecido, su uso se ha relacionado con patologías asociadas al desarrollo inadecuado de la microbiota intestinal. La multifuncionalidad de las poblaciones microbianas intestinales permite cierta resiliencia metabolómica, sin embargo, los factores que modulan la microbiota producen cambios en su metabolómica.

Objetivos. Describir los cambios producidos por la exposición actual, en los últimos 30 días y acumulada a antibióticos sobre la microbiota y metabolómica intestinal.

Metodología. Estudio observacional de niños menores o iguales a 24 meses, reclutados en un hospital de tercer nivel. Se recogió muestra de heces y se analizó la microbiota por secuenciación de 16S rARN y la metabolómica por espectrometría por resonancia magnética.

Resultados. Se recogieron 101 muestras pertenecientes a 30 participantes. Se analizaron 95 muestras para microbiota y 87 muestras para metabolómica. La exposición actual a antibióticos se asoció de forma significativa a menor diversidad (p 0,012) y menor abundancia de la familia *Lachnospiraceae* (p 0,004), géneros *Clostridium* XIVa (p 0,009), *Anaerostipes* (p 0,038), *Lachnospiraceae* no clasificadas (p 0,021); familia *Veillonellaceae* (p 0,048), familia *Bifidobacteriaceae* (p 0,026) y su género *Bifidobacterium* (p 0,026) en lactantes ≥ 7- < 13 meses. Se observó en este grupo menor abundancia significativa de los metabolitos leucina (p 0,007), isoleucina (p 0,007), valina (p 0,009), tiramina (p 0,013) y p-cresol (p 0,012). La exposición previa a antibióticos más de 14 días se asoció a se observó menor abundancia significativa de *Actinobacteria* (p 0,010), familia *Bifidobacteriaceae* (p 0,010) y género *Bifidobacterium* (p 0,010) en lactantes ≥ 13- < 19 meses.

Conclusiones. La exposición a antibióticos induce cambios en la diversidad, composición de la microbiota intestinal y su metabolómica muy acusados durante su uso, este impacto se mantiene parcialmente en los 30 días posteriores, existe un efecto en la composición de la microbiota secundario a la exposición acumulada a antibioterapia.

P50. Las vesículas de *E. coli* modulan el CA^{2+} y la barrera epitelial en células Caco-2 infectadas por rotavirus.

Cordero Alday C, Martínez-Ruiz S, Olivo-Martínez Y, Baldomà Llavines L, Badia Palacin J. *Universidad de Barcelona.*

Introducción/Objetivo. La infección por rotavirus provoca el 75% de casos de diarrea severa en niños. La proteína viral NSP4 incrementa los niveles de Ca^{2+} citoplasmático, alterando el citoesqueleto y las proteínas de las uniones estrechas (*tight junctions*, TJs) entre células. Estudios previos evidencian que la administración de vesículas (EVs) del probiótico *E. coli* Nissle 1917 (EcN) y de *E. coli* comensales en ratas lactantes infectadas con rotavirus ejercen un efecto protector frente la severidad de la diarrea. El objetivo del presente estudio fue analizar el efecto de EVs-EcN y EVs-EcoR12 sobre la replicación del rotavirus y la señalización por liberación de calcio que altera la barrera epitelial.

Metodología. Se han utilizado células Caco-2 en monocapa pre-incubadas con EVs previo a la infección por rotavirus SA-11 (MOI 4) durante 1 h. Después de eliminar el virus, las células se incubaron a diferentes tiempos post-infección. La replicación viral se evaluó por RT-qPCR con cebadores del gen VP6, la liberación de calcio por microscopia de fluorescencia con la sonda Flu-4 NW y la distribución de proteínas TJs por inmunofluorescencia.

Resultados. Las vesículas de ambas cepas inhiben la replicación viral, así como la cantidad de proteína VP6 expresada, siendo el efecto más notorio para EV-EcoR12. Se ha observado un incremento significativo en los niveles de Ca^{2+} citoplasmático en las células infectadas, el cual es disminuido por la preincubación con EVs-EcN o EV-EcoR12. El análisis por microscopía confocal de las proteínas ZO-1, ocludina, E-cadherina y claudina-1 muestra que el rotavirus altera la localización de dichas proteínas y que las EVs ejercen un efecto protector sobre todo a nivel de ZO-1, ocludina y claudina-1.

Conclusión. Las vesículas de EcN y EcoR12 disminuyen la replicación del rotavirus y palian los daños causados sobre la barrera intestinal y refuerzo de TJs, al disminuir la concentración de Ca^{2+} intracelular.

P51. Evaluación de la seguridad a nivel genómico de cepas de *Lactiplantibacillus* aisladas de fermentaciones vegetales mediante análisis *in silico*.

López García E[1], Benítez Cabello A[1], Ruiz Barba JL[1], Medina Pradas E[1], Panagou E[2], Arroyo López FN[1]. [1]*Instituto de la Grasa (CSIC).* [2]*Universidad Agrícola de Atenas.*

Introducción. En los últimos años los análisis computacionaleshan ganado importancia en la evaluación de la seguridad de los microorganismos, con el propósito de seleccionarlos como probióticos. Así, las herramientas bioinformáticas ofrecen una perspectiva valiosa para comprender la seguridad genómica y

explorar el potencial probiótico de los microorganismos. Este es el caso del género *Lactiplantibacillus*, principalmente implicado en fermentaciones vegetales como la aceituna de mesa, uno de los vegetales fermentados más importantes de la cuenca Mediterránea.

Metodología. En este estudio, se llevó a cabo la secuenciaron de un conjunto de 10 cepas de *Lactiplantibacillus pentosus* (*Lb. pensotus*) y 3 cepas de *Lactiplantibacillus plantarum* (*Lb. plantarum*). Se evaluó la seguridad genómica mediante varias herramientas bioinformáticas incluyendo el uso de extensas bases de datos. Estos análisis se centraron entre otros, en la búsqueda de genes de resistencia a antibióticos, genes adquiridos de resistencia a antimicrobianos y de virulencia, además de análisis para conocer su posible patogenicidad. Por otro lado, se estudió la presencia de integrones, ya que, en ocasiones, estos genes se traspasan a través de estos elementos genéticos móviles (EGM).

Resultados. Los resultados preliminares resaltaron la ausencia de genes de resistencia a antibióticos adquiridos por transferencia horizontal. Se encontraron genes de resistencia a la vancomicina, sin embargo, cabe destacar que dicha resistencia se considera intrínseca en los lactobacilos y no transmisible, por lo que no es considerada por la EFSA como un problema de seguridad.

Conclusión. El género *Lactiplantibacillus,* comúnmente asociado a la fermentación de vegetales ha demostrado ser seguro y prometedor para su aplicación como probiótico tanto en humanos como animales.

P53. Estudio de la microbiota salival humana en pacientes con cáncer epidermoide de laringe.

Lara Lozano JD[1], Hellín Meseguer D[1], Sánchez Pellicer P[2], Navarro López V[2]. *[1]Servicio Otorrinolaringología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. [2]Facultad de Medicina. Universidad Católica de Murcia.*

Introducción y objetivos. La microbiota salival muestra alteraciones en diferentes situaciones clínicas incluyendo patología tumoral. El objetivo de este trabajo es estudiar la microbiota salivar en pacientes con tumores malignos y lesiones benignas de laringe, identificar las diferencias y desarrollar un biomarcador basado en el estudio de esta microbiota mediante qPCR que pueda aplicarse en la práctica clínica habitual como screening de lesiones malignas y benignas.

Materiales y métodos. Estudio de 40 casos y controles con carcinoma epidermoide y patología tumoral benigna de laringe. Mediante secuenciación del gen r16S se realizó la comparación de la alfa y beta diversidad y la distribución de los diferentes taxones entre los dos grupos. Posteriormente se diseñó un kit diagnostico que identifique mediante qPCR los taxones diferentes entre grupos.

Resultados. Se encontró una similitud en cuanto a los datos basales (edad, genero, factores de riesgo) entro los dos grupos de estudio. Al comparar la microbiota salival mediante secuenciación masiva, en el rango taxonómico familia y género se evidencia una menor diversidad alfa y beta en el grupo de casos. En el rango taxonómico género, la comparación por taxones muestra un significativo mayor número de secuencias de los géneros *Corynebacterium*, *Rothia* y *Gemella,* con disminución significativa de *Alloprevotella* (p< 0,05, M controles 604,5 DS628,7 casos 8,40 DS12,9) *Campylobacter* (p< 0,05, M controles 1473,05 DS1861,36 casos 179,65 DS607,10) *y Prevotella* (p< 0,05, M controles 9,25 DS8,8 casos 0,2 DS0,61). La identificación mediante qPCR de *Rothia, Prevotella/Alloprevotella y Campylobacter,* muestra diferencias con elevada sensibilidad y especificidad para todos ellos (La AUC, Sensibilidad, Especificidad y punto de Youden).

Conclusiones. Se identificaron por qPCR los géneros bacterianos en saliva con una mayor especificidad y sensibilidad para diferenciar carcinoma de laringe de lesiones benignas de laringe, que podrán servir en la práctica habitual futura como biomarcador para el diagnóstico de malignidad.

MICROBIOLOGÍA-VETERINARIA SESIÓN 3

P54. Modulación del sistema serotoninérgico por vesículas extracelulares de microbiota en un modelo celular de inflamación intestinal.

Olivo-Martínez Y, Martínez-Ruiz S, Cordero-Alday C, Badia J, Baldomà L. *Secció de Bioquímica i Biología Molecular. Departament de Bioquímica i Fisiologia. Facultat de Farmàcia i Ciències de L'Alimentació. Universitat de Barcelona. Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD). Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB). Barcelona.*

Introducción/Objetivos. La serotonina(5-HT) es un neuromodulador intestinal que regula funciones fisiológicas entéricas esenciales. Su biodisponibilidad intestinal depende del transportador de serotonina (SERT), cuya expresión está alterada en la EII. Evidencias recientes muestran que la microbiota intestinal juega un papel clave en la regulación de genes del sistema serotoninérgico. El objetivo del estudio fue investigar los mecanismos moleculares implicados en la regulación de genes del metabolismo de 5-HT mediante EVs de microbiota en un contexto de inflamación intestinal.

Metodología. Células Caco-2 fueron preincubadas con EVs del probiótico EcN o del comensal EcoR12, seguido del tratamiento con IL-1β durante 48 h. Posteriormente, se analizó la expresión de genes serotoninérgicos por RT-qPCR, la cuantificación inmunológica de SERT y la biodisponibilidad de 5-HT por ELISA. Además, se evaluó la expresión de miRNAs reguladores de SERT (miR24/miR-200), vías de señalización, enzimas de estrés oxidativo y citocinas proinflamatorias. El impacto sobre la barrera epitelial se evaluó mediante la distribución subcelular de proteínas de unión estrecha (TJ) y ensayos de TER.

Resultados. Las EVs de EcN y EcoR12 ejercen una regulación positiva de SERT a través de mecanismos distintos. En

inflamación inducida por IL-1β, las EVs-EcN reducen la secreción de 5-HT y disminuyen la expresión de miR-24/miR-200, mientras que las EVs-EcoR12 no median estos efectos. En el modelo de inflamación, existe una correlación negativa entre los niveles de expresión de SERT y los receptores TLR4/NOD-1 en células tratadas con EVs-EcN. Además, las EVs-EcN presentan actividad antinflamatoria, reducen la expresión de COX-2/iNOS, refuerzan las TJ y mejoran la permeabilidad inducida por IL-1β. Las EVs de ambas cepas incrementan la expresión de los genes de respuesta antioxidante SOD/CAT.

Conclusión. Este estudio contribuye a comprender los mecanismos moleculares involucrados en la regulación del sistema serotoninérgico por la microbiota y sugiere el uso potencial de las EVs-EcN como postbiotico en la EII.

P55. Potencial de bacterias lácticas para el control de *biofilms* de *Staphylococcus aureus* causantes de mastitis.

Jurado Escobar R[1], Aragón Ramírez A[1], Jara Pérez J[1], Rodríguez Gómez JM[2], Orgaz Martín B[1], Fernández Álvarez L[1]. *[1]Sección Departamental de Farmacia Galénica y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid. [2]Sección Departamental de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.*

Introducción/Objetivos. *Staphylococcus aureus* es un patógeno causante de mastitis, responsable frecuente del destete precoz del lactante. Un factor de virulencia de *S. aureus* que explica su persistencia en la glándula mamaria es su capacidad para formar *biofilms*. El tratamiento habitual de la mastitis suele ser la antibioterapia, siendo necesaria la búsqueda de estrategias alternativas para evitar la diseminación de cepas resistentes a antibióticos. El objetivo de este trabajo fue caracterizar 9 cepas de *S. aureus* aisladas de leche materna, y probar la eficacia de cultivos activos y sobrenadantes libres de células (SLC) de bacterias lácticas potencialmente probióticas para el control de *biofilms* de *S. aureus.*

Metodología. Los aislados de *S. aureus* se caracterizaron mediante secuenciación del genoma completo y posterior análisis bioinformático. También se evaluó la capacidad de formar *biofilms* de estas cepas. Posteriormente, estos *biofilms* se trataron con cultivos activos y con SLC de *Ligilactobacillus salivarius* 20SNG2, *Limosilactobacillus fermentum* I7 y *Limosilactobacillus reuteri* 7SNG3. El efecto de estos tratamientos sobre los *biofilms* se evaluó mediante el recuento de la población celular. Las interacciones interespecie y los cambios estructurales de los *biofilms* se analizaron mediante microscopía electrónica de barrido y microscopía confocal láser de barrido.

Resultados. El análisis bioinformático reveló distintos perfiles genéticos entre los aislados de *S. aureus* en genes de factores de virulencia, resistencia a antibióticos y elementos genéticos móviles. Todas las cepas de *S. aureus* formaron *biofilms* compactos de hasta 6-7 $\log_{10}$ UFC/cm^2. El tratamiento de estos *biofilms* con cultivos activos de las cepas potencialmente probióticas disminuyó significativamente la población celular, mientras que los SLC no solo redujeron la viabilidad celular sino que provocaron el desprendimiento de los *biofilms*.

Conclusiones. Los resultados obtenidos indican la necesidad de evaluar individualmente las bacterias lácticas con potencial probiótico para seleccionar la más adecuada para el tratamiento de la mastitis.

P56. A multistrain probiotic in patients with irritable bowel syndrome with predominant constipation.

Ait Abdellah S[1], Dauchet Q[1], Blondeau C[1], Hochet X[1], Bocande E[1], Perlemuter G[2]. *[1]PiLeJe Laboratoire. [2]Hépato-gastroentérologie et Nutrition. Hospital Antoine Béclère. Clamart, France.*

Objective. To assess symptom outcome in patients with irritable bowel syndrome with predominant constipation (IBS C) during a 12 week supplementation with a multistrain probiotic, Lactibiane Référence®.

Methodology. Observational clinical study, including 80 patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS) with predominant constipation (IBS-C) of moderate to severe severity evaluated by the IBS-SSS score. All patients received a specific multistrain probiotic Lactibiane Référence® *(Bifidobacterium longum* LA101*, Lactobacillus helveticus* LA102*, Lactococcus lactis* LA103*,* and *Streptococcus thermophilus* LA104) at a dose of 1 capsule of $10x10^9$ CFU per day during 84 days (12 weeks). All patients were evaluated with IBS severity scoring system (IBS-SSS), pain was measured by VAS (Visual Analogue Scale) and an SF 12 quality of life questionnaire was provided. Stool consistency was measured using the Bristol Scale and stool frequency was analyzed.

Results. A significant reduction in the IBS-SSS score was observed by more than half from week 4, with this reduction progressively increasing in weeks 8 and 12 ($p< 0.0001$). On the other hand, a decrease in the severity of IBS was observed ($p< 0.0001$ for Week 4, 8 or 12 versus inclusion). Patients experienced a significant decrease in the intensity of abdominal pain and the number of days with pain ($p< 0.0001$ for both). Additionally, there was a significant decrease in the number of type 1-2 stools ($p< 0.05$ versus inclusion) and a significant increase in the number of type 3-5 stools ($p< 0.0001$ versus inclusion). The quality of life of the patients improved significantly according to the questionnaire SF-12 (Physical condition score, $p< 0.001$; Mental condition score, $p< 0.0001$). Most patients were satisfied or very satisfied with the supplementation and the product was well tolerated.

Conclusion. Supplementation for one month with the multistrain probiotic (Lactibiane Référence®) in patients with IBS-C produced significant benefits, which were maintained and reinforced over the following two months.

P57. Caracterización *in vitro* del potencial probiótico de cepas de lactobacilos y bifidobacterias. Valdés Varela L, Alvarado Jasso GM, Garín Murguialday N, Lopéz Giral N, Sánchez Vicente A, Fratebianchi De La Parra D, González Ferrero C, Virto Resano R. *Centro Nacional de Tecnología y Seguridad Alimentaria (CNTA).*

El papel de la microbiota intestinal en la salud humana es ampliamente conocido. Las comunidades microbianas intestinales viven en simbiosis con el hospedador participando en la homeostasis y la regulación del sistema inmune. Sin embargo, la disbiosis de la microbiota en el intestino contribuye al desarrollo de diversas enfermedades (Hou K, et al. 2022). Por este motivo, la industria de ingredientes y nutraceúticos lleva años trabajando en la búsqueda de productos que modulen de forma positiva dicha microbiota.

CNTA lleva años trabajando en la caracterización *in vitro* de la aptitud probiótica de cepas de bacterias lácticas y bifidobacterias y ha consolidado un set de pruebas *in vitro* que constituyen una plataforma de caracterización que permite comparar cepas con potencial probiótico y seleccionar candidatas a ensayos *in vivo*. En este estudio se muestran los resultados de la caracterización del potencial probiótico de 6 cepas del género *Lactobacillus* y 2 cepa del género *Bifidobacterium* utilizando dicha plataforma.

Los ensayos realizados se han dividido en pruebas de obligado cumplimiento (resistencia a antibióticos, capacidad de multiplicarse en medios sintéticos y resistencia gastrointestinal) y ensayos de funcionalidad (producción de ácidos grasos de cadena corta, actividad antimicrobiana, actividad β-galactosidasa, hidrólisis de sales biliares y ensayos empleado modelos celulares: adhesión en células Caco-2 y actividad anti/proinflamatoria en células HT29/Raw264.7).

Los resultados indicaron que las cepas estudiadas no mostraron resistencia a ningún antibiótico testado (por tanto, pueden ser consideradas potencialmente seguras) y se observaron respuestas positivas a distintas pruebas de funcionalidad indicando la idoneidad como candidatas probióticas/postbióticas de algunas de las cepas testadas. Concretamente, de las 8 cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se han seleccionado 4 para su evaluación en ensayos *in vivo* (nematodo *Caenorhabditis elegans* y modelos murinos) con fin de estudiar sus efectos sobre parámetros del síndrome metabólico y modulación de la microbiota intestinal.

P58. Efecto del consumo de xilitol sobre el microbioma intestinal infantil. Bellanco Sevilla A, Sáez Martínez E, Celcar Š, Requena Rolanía T, Martínez Cuesta MC. *Grupo de Biología Funcional de Bacterias Lácticas. Dpto. Biotecnología y Microbiología de Alimentos. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL-CSIC). Madrid.*

Los edulcorantes son aditivos alimentarios empleados para sustituir el azúcar en la producción de alimentos y bebidas. Las autoridades de seguridad alimentaria advierten de sus potenciales efectos negativos sobre la salud, como incrementar el riesgo de diabetes tipo 2, entre otros. El xilitol es un edulcorantes ampliamente empleado, carente de un nivel máximo permitido. Ha sido estudiado en profundidad en cuanto a la salud buco-dental se refiere, sin embargo, los posibles efectos sobre la microbiota intestinal apenas han sido estudiados. Por ello, el objetivo de este trabajo ha sido evaluar el efecto dosis-dependiente del xilitol sobre el microbioma intestinal y su impacto sobre la función de barrera intestinal.

El xilitol se administró a concentraciones crecientes al Simulador intestinal dinámico BFBL, estabilizado con microbiota fecal infantil. La composición taxonómica de la microbiota se analizó mediante secuenciación de amplicones de la región V3-V4 del gen 16S rDNA en la plataforma Illumina, y la formación de AGCC, mediante HPLC. Posteriormente, los sobrenadantes procedentes del simulador BFBL, se incubaron con la línea celular Caco-2 (modelo epitelial intestinal *in vitro*) para evaluar viabilidad celular e integridad de la monocapa celular.

La alimentación del Simulador BFBL con xilitol a dosis crecientes, dio lugar a un incremento significativo de la abundancia relativa de la familia Lachnospiraceae y los géneros Blautia y Subdoligranulum de manera dosis-dependiente, acompañado de un aumento significativo en la formación de ácido butírico. Los sobrenadantes obtenidos durante la alimentación con xilitol no mostraron ningún impacto sobre la viabilidad celular ni sobre la integridad epitelial.

Los resultados sugieren que la microbiota intestinal es capaz de fermentar el xilitol, favoreciendo el desarrollo de grupos microbianos productores de butirato en el ecosistema intestinal. No obstante, se requieren más ensayos para determinar su posible efecto fisiológico y el impacto que estos cambios tendrían sobre la salud del individuo.

P59. Simulación gastrointestinal con fase colónica de ingredientes formulados con fitoquímicos procedentes de subproductos alimentarios. Duque Soto CM[1], de Deus C[2], Rueda Robles A[1], Expósito Almellon X[1], Quirantes Piné R[3], Borrás Linares I[3], Ragagnin de Menezes C[2], Lozano Sánchez J[1]. *[1]Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada. [2]Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Centro de Ciencias Rurales. Universidad Federal de Santa María (UFSM). Santa María, Brasil. [3]Departamento de Química Analítica. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada. Granada.*

La relación entre desequilibrios en la microbiota o disbiosis y la salud humana ha impulsado la búsqueda de estrategias para su modulación. En este sentido, se ha incrementado el interés en la administración dietética de compuestos con un efecto positivo sobre la microbiota intestinal. Fitoquímicos tales como las betalaínas, con reconocidas propiedades anti-inflamatorias

y antioxidantes, son susceptibles de ser evaluados como compuestos prebióticos así como efecto protector a lo largo del tracto digestivo en su administración conjunta con probióticos.

En este sentido, el objetivo de este trabajo fue evaluar la estabilidad gastrointestinal con fase colónica de la co-administración simbiótica de un extracto de betalaínas y el probiótico *L. plantarum*. La monitorización de las fases gástrica, intestinal y colónica se llevó a cabo mediante digestión *in vitro* utilizando la plataforma de simulación SHIME®. Para la reproducción de la fase colónica se utilizaron heces de un adulto sano sin consumo de antibióticos en los últimos seis meses. Se realizaron tres ensayos en paralelo: a) ensayo control, sin administración de betalaínas ni probióticos; b) administración de *L. plantarum*; c) co-administración simbiótica de betalaínas y *L. plantarum*. La evaluación del efecto sinérgico derivado de la co-administración en la estabilidad de los fitoquímicos y la viabilidad del probiótico fue llevada a cabo mediante la combinación de análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS) y siembras en placa en medios selectivos para *L. plantarum*.

Los resultados posibilitaron determinar la estabilidad de las betalaínas en las condiciones digestivas simuladas, así como el impacto de la co-administración sobre la viabilidad del probiótico durante el proceso gastrointestinal. Las conclusiones derivadas de este estudio permitieron evaluar la idoneidad de la co-administración simbiótica como un posible uso sobre la mejora de la salud intestinal.

P60. ¿Es el útero realmente una cavidad estéril?

Martín Oller S. *Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.*

Introducción. Las bacterias colonizan la mayor parte del cuerpo humano y el aparato reproductor femenino no es una excepción. Si bien la existencia de una microbiota vaginal ha sido bien establecida, el tracto genital superior se ha considerado un ambiente estéril, donde la presencia bacteriana se asocia con enfermedades. Sin embargo, estudios recientes han identificado microorganismos residentes que colonizan el útero, las trompas de Falopio y los ovarios.

Objetivo general. Descubrir si el útero alberga microorganismos en vez de ser estéril como dice la bibliografía previa.

Objetivos específicos:

- Describir la microbiota del útero.
- Enumerar los microorganismos residentes más comunes en el útero.

Metodología. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Pubmed, Scielo y TripDatabase. Se utilizaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (Desh) "uterus" y "microbial community". Se encontraron un total de 261 artículos de los que finalmente se escogieron 10.

Resultado. *Lactobacillus* fue el género más destacado como colonizador del endometrio, sin embargo, aún no está claro si los lactobacilos identificados en la cavidad uterina ascendieron desde la vagina o si son verdaderos colonizadores del endometrio. Existe cierta controversia entre los estudios encontrados ya que algunos estudios sugieren que *Lactobacillus* es un género dominante y representativo del endometrio sano y algunos otros estudios apuntan a otros géneros bacterianos. Los géneros más comúnmente encontrados fueron *Lactobacillus* seguido de *Gardnerella*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y *Prevotela*.

Conclusión. Se necesitan más estudios que releven fielmente de dónde proviene la microbiota residente en el útero, si alberga una comunidad propia o si se trata de una contaminación procedente de la vagina.

P61. Caracterización de la microbiota gástrica en pacientes con adenocarcinoma gástrico.

Juárez I[1], Villa-García J[2], Viedma-Moreno E[2], Gómez R[3], Lasa I[3], López A[3], Gutiérrez-Calvo A[3], Delgado-Vázquez R[2], Martín-Villa JM[1]. *[1]Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. [2]Servicio de Microbiología. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i + 12). Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. [3]Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid.*

Introducción/Objetivos. La microbiota se ha visto involucrada en la evolución de tumores y en la efectividad de los tratamientos de quimio e inmunoterapia. En este trabajo se describe la composición de la microbiota de muestras de biopsias gástricas de pacientes con adenocarcinoma gástrico.

Metodología. Se estudiaron 46 muestras de biopsias gástricas pareadas (tejido tumoral *vs* distal) de 23 pacientes diagnosticados con adenocarcinoma gástrico. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se incluyeron en el estudio variables demográficas y clínicas. El ADN de las biopsias fue extraído mediante el kit Nucleon BACC. La calidad, cantidad e integridad del ADN se midió con Qubit. La amplificación del gen 16S RNAr se dirigió a la región hipervariable V3-V4 y la secuenciación se llevó a cabo mediante la plataforma Miseq (Illumina) para obtener lecturas de 300 pb. El análisis bioinformático para la caracterización de la microbiota gástrica (taxonomía, α- y β-diversidad) se realizó con el software Qiime2 (versión qiime2-2023.5).

Resultados. El análisis taxonómico no mostró diferencias significativas en los diferentes niveles taxonómicos entre las muestras de tejido tumoral y distal. La microbiota gástrica de los pacientes está compuesta por los filos *Proteobacteria* (46,7%), *Firmicutes* (33,8%), *Bacteroidetes* (7,1%) y *Actinobacteria* (3,6%). Los índices de α-diversidad (PD_whole_tree) no mostraron diferencias en la composición individual en las muestras, ni en relación con las covariables estudiadas. El análisis de la β-diversidad muestra una separación de los pacientes en dos grupos diferenciados, aunque ninguna de las variables analizadas en el estudio resultó estar implicadas en esta distribución.

Conclusiones. El estudio mostró una composición microbiana similar en muestras pareadas de tejido tumoral y distal. Es destacable que existan dos poblaciones diferenciadas en función de la β-diversidad, aunque desconocemos la causa de esta diferencia y su posible implicación en la clínica de estos pacientes.

Financiación. AES-PI18/00626 y FIS-PI13/00045.

P62. Transferencia de perfiles de microbiota fecal de pacientes con hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanato a ratones *germ-free*.

Román-Sagüillo S[1], Juárez-Fernández M[1], González-Robles A[2], Quiñones-Castro R[1], Crespo-Carazo A[3], Martínez-Flórez S[1], González-Gallego J[1], Jorquera F[1], García-Mediavilla MV[2], Nistal E[1], Sánchez-Campos S[2]. *[1]Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. [2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. [4]Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León. León.*

Introducción. Distintos estudios destacan el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de hepatopatías. Sin embargo, se desconoce su contribución en el daño hepático inducido por amoxicilina-clavulanato (DILI-AC).

Objetivo. Comparar perfiles de microbiota intestinal en ratones libres de gérmenes o *germ-free* (GF) trasplantados con microbiota fecal (FMT) de pacientes tratados con amoxicilina-clavulanato (AC) con o sin DILI.

Métodos. Se seleccionaron dos pacientes DILI-AC (dDILI+), dos pacientes tratados con AC no iDILI (dDILI-) y un control sano (dC) como donantes de microbiota fecal, valorados según parámetros bioquímicos asociados a DILI, procediendo a colonizar ratones GF con dicha materia fecal. Tras 3 semanas del TMF, se recogieron muestras de heces para analizar la composición de microbiota mediante secuenciación masiva.

Resultados. La α-diversidad fue significativamente mayor en dDILI+ y dDILI– comparados con dC, fundamentalmente en diDILI+. La β-diversidad mostró una separación de las comunidades bacterianas por donantes, observándose un mayor distanciamiento entre dDILI+ y dC que entre dDILI– y dC. A nivel taxonómico, los ratones dDILI+ mostraron un perfil de microbiota diferenciado marcado por un aumento significativo de la clase Bacilli y los géneros *Alistipes, Barnesiella*, *Desulfovibrio*, *Slackia* y *Suterella*, así como una disminución significativa del filo Bacteroidota y el género *Parasutterella*. En cuanto a los ratones dDILI–, se observó un perfil microbiano propio, destacando un aumento significativo de las clases Clostridia y Gammaproteobacteria y géneros como *Biophila*, *Butyricimonas* y *Phascolarctobacterium* además de una reducción significativa de la clase *Negativicutes* y los géneros *Anaerostipes*, *Anaerotruncus*. *Barnesiella* y *Paraprevotella*.

Conclusión. Las diferencias en los perfiles microbianos fecales obtenidos en ratones GF tras el TMF de pacientes tratados con AC con o sin DILI podrían indicar particularidades en la microbiota de estos pacientes asociadas con el desarrollo o no de DILI-AC. Sin embargo, son necesarios más estudios.

Agradecimientos. PID2020-120363RB-I00, LE017-P20. CIBERehd fundado por ISCIII.

P63. Correlación entre estudios metagenómicos de microbiota intestinal y síntomas gastrointestinales: un estudio piloto.

Keller ML[1], Machado Casini F[2], Mendive Dubourdieu P[3], Rodríguez Specker T[2], Campot Moreira MP[2]. *[1]Instituto Fares Taie. [2]Enteria. [3]Área de Investigación, Escuela de Nutrición, Universidad de la República.*

Introducción. El estudio de la microbiota está emergiendo como parte de la medicina de precisión. La metagenómica estudia la composición taxonómica y funcional con fines científicos pero su aplicación clínica es controvertida, dada la variabilidad intraindividual y la dificultad en establecer valores de referencia. El objetivo fue correlacionar indicadores de la microbiota intestinal con síntomas gastrointestinales, SIBO y síndrome de intestino irritable (SII), e identificar perfiles microbianos que puedan ser útiles en la práctica clínica.

Metodología. Se realizó secuenciación masiva de muestras de heces de 31 pacientes, previa extracción del ADN microbiano con QIAamp PowerFecal Pro DNA Kit. Para el análisis bioinformático se utilizó un pipeline propio. Los valores fueron comparados con una base de datos local urbana, de individuos adultos, normopeso, con dieta omnívora, sin enfermedades crónicas, que no consumieron fármacos, suplementos, probióticos ni antibióticos durante los últimos 6 meses. Se correlacionaron características clínicas con el índice *Bacteroidetes/Firmicutes*, filos, géneros y especies, utilizando coeficientes de Spearman, Kendall y Punto Biserial, tomando como significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados. La constipación correlacionó negativamente con la abundancia de *Bacteroidetes* y con el índice B/F, mientras que la diarrea se asoció fuertemente con este y con *Prevotella*. No hallamos correlaciones significativas con hinchazón y/o flatulencia, mientras que el dolor abdominal se asoció positivamente con *Shigella* y negativamente con *Alistipes* y *Ruminococcus*. Pacientes con SIBO presentaron mayor abundancia de Bacteroides, y se observó asociación positiva no significativa ($p= 0.06$) con el filo Proteobacteria. El SII correlacionó positivamente con la abundancia de *Klebsiella* y *Prevotella.*

Conclusiones. Observamos diferencias en la microbiota entre pacientes con distintos síntomas gastrointestinales. Si bien algunas correlaciones halladas fueron reportadas previamente, no observamos perfiles que permitan caracterizar los grupos, probablemente debido al tamaño muestral y a las variables confusoras. La sinergia de las técnicas ómicas con la experiencia clínica permitirán que estos estudios constituyan una herramienta útil en pacientes con trastornos digestivos funcionales.

P64. El uso de probióticos como tratamiento de la ITU en la menopausia.

Martín Oller S, Alcaraz Nicolás M, Guzmán Sánchez EM. *Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.*

Introducción. Las ITU (infecciones del tracto urinario) se caracterizan por su alto grado de incidencia en las mujeres. Frecuentemente se inician con una infección vaginal que asciende a uretra y vejiga. Si bien la terapia de elección es la antibiótica, muchos uropatógenos son resistentes a las quinolonas, uno de los grupos de fármacos de mayor uso. Así, el tratamiento antibiótico repetido de las ITU recurrentes, contribuye a un aumento de la resistencia a los antibióticos y produce comorbilidades que disminuyen la calidad de vida. Determinadas cepas de lactobacilos presentan la capacidad de interferir con la adherencia, crecimiento y colonización de bacterias uropatógenas.

Objetivo general. Valorar la efectividad de los probióticos como tratamiento de las ITU en la menopausia.

Objetivos específicos:

- Enumerar la microbiota común en el aparato genitourinario.
- Analizar la fisiopatología de la microbiota vaginal y urinaria.
- Averiguar si la toma de probióticos influye en la aparición, duración y tratamiento de ITU recurrente en la mujer.

Metodología. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed, Tripdatabase y Scielo mediante el uso de los Descriptores en Ciencias de la Salud (Desh). Se obtuvieron 17 artículos, de los cuales se seleccionaron 9.

Resultados. La microbiota habitual genitourinaria en la mujer menopáusica está compuesta mayoritariamente por las especies de *Streptococcus* y *Prevotella*. Esta microbiota difiere en gran medida de la que se encuentra durante la etapa fértil. Esta transformación de la microbiota durante la menopausia se debe al cese de la producción de estrógenos que provoca un cambio en las condiciones ambientales. La toma de probióticos parece disminuir la recurrencia de infecciones del tracto urinario y el requerimiento de antibióticos, aunque son necesarios más estudios sobre su efecto, concretamente en mujeres con menopausia.

Conclusiones. Una de las principales estrategias que se ha desarrollado en la última década es el empleo de probióticos para el tratamiento de las ITU, sin embargo, se necesitan más estudios, concretamente en la menopausia.

P65. Análisis metagenómico de la microbiota intestinal de ciclistas profesionales asociado al rendimiento deportivo.

McAlpine PL, Fernández J, Fernández M, Fernández B, Iglesias E, Villar CJ, Lombó F. *Universidad de Oviedo.*

Introducción. Los deportistas tienen la microbiota intestinal diferente a las personas sedentarias, pero las diferencias de microbiota entre los propios deportistas están poco estudiadas. En este trabajo se ha estudiado la microbiota de ciclistas profesionales al inicio de La Vuelta a España, al nivel de genomas individuales (OGU) y de genes codificantes, para identificar factores que se asocien con el tiempo empleado en acabar la prueba deportiva.

Material y métodos. Se han usado métodos de secuenciación metagenómica *shotgun* para el análisis de muestras fecales de 15 ciclistas de La Vuelta a España, cuantificando 6.588 OGUs y 1.482.539 genes codificantes. Se agrupó a los ciclistas en base a la β-diversidad y se buscaron OGUs diferenciales entre estos grupos. Además, se identificaron enzimas y se reconstruyeron rutas metabólicas en base a los genes identificados. También se recogió información dietética vía un cuestionario nutricional.

Resultados. Los ciclistas se agruparon en tres grandes grupos en función de su microbiota, mostrando uno de ellos una asociación con tiempos totales de carrera más lentos. Este grupo tiene, en general, una elevada abundancia del género *Bacteroides* y una reducción del género *Prevotella* (ocho OGUs del género *Prevotella* están altamente reducidos). Al nivel de rutas metabólicas, este grupo de ciclistas tiene mayor abundancia de genes involucrados en biosíntesis de ácidos grasos y en degradación de aminoácidos, y muestra menos biosíntesis de aminoácidos y de folato. Además, este grupo consumió mayor cantidad de cerveza, refrescos azucarados y cárnicos procesados.

Conclusiones. En este trabajo se ha identificado un tipo de microbiota intestinal que se asocia con un peor rendimiento en ciclistas profesionales. Esta microbiota parece estar asociada al consumo de una dieta que contiene alcohol, azúcares y carnes procesadas, y tiene un potencial metabólico diferencial. Confirmar el impacto de esta microbiota sobre el rendimiento deportivo requiere futuros experimentos funcionales.

P66. Papel de *Barnesiella* como posible mediador involucrado en el daño hepático idiosincrásico inducido por amoxicilina-clavulanato.

Román-Sagüillo S[1], Quiñones Castro R[2], González-Robles A[1], Juárez-Fernández M[1], Martínez-Flórez S[3], González-Gallego J[1], Jorquera F[1], García-Mediavilla MV[3], Stephens C[1], Robles-Díaz M[2], Jover R[3], Nistal E[1], Sánchez-Campos S[3]. *[1]Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. [2]Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León. León. [3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Instituto de Salud Carlos III.*

Introducción. La lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos (iDILI) es una enfermedad multifactorial causada principalmente por amoxicilina-clavulanato (AC). La microbiota intestinal influye en diversos trastornos hepáticos, desconociéndose aún su papel en iDILI e iDILI causado por AC (iDILI-AC).

Objetivo. Analizar la microbiota intestinal de pacientes iDILI e iDILI-AC y su posible relación con el metaboloma y perfil de ácidos biliares (BAs).

Métodos. 46 pacientes fueron divididos en 4 grupos: controles sanos (C), pacientes con hepatitis aguda no iDILI (H), pacientes con iDILI y, dentro de este grupo, pacientes con iDILI-AC. A partir de muestras sanguíneas y fecales, se determinaron la composición y funcionalidad de la microbiota y el perfil de BAs, seguido de un análisis de correlación.

Resultados. Los géneros *Barnesiella*, *Clostridia UCG014, Monoglobus* y *Romboutsia* disminuyeron significativamenteen los grupos iDILI y H respecto a C. Además, se observó un aumento de *Alloprevotella* y *Anaerotruncus*, así como una disminución de *Eubacterium* spp. y *Parasutterella* en iDILI. El análisis metabolómico fecal mostró una reducción significativa del ácido dodecanoico, n-acetilglutámico y piridoxamina en iDILI respecto a C y H, y una reducción de los principales BAs secundarios. Los BAs plasmáticos totales y conjugados se incrementadon en iDILI y H respecto a C, mientras que los no conjugados disminuyeron. Entre las correlaciones obtenidas, el género *Barnesiella* destacó por correlacionar positivamente con metabolitos fecales y con BAs secundarios disminuidos en iDILI pero negativamente con BAs primarios y conjugados en suero. Además, el perfil microbiano de iDILI-AC mostró una menor abundancia del género *Barnesiella* y una concentración reducida de BAs secundarios en heces comparado con iDILI.

Conclusiones. Los perfiles microbianos obtenidos, en especial, *Barnesiella*, y las correlaciones con su funcionalidad sugieren un papel relevante en la patogénesis de iDILI, aunque son necesarios más estudios.

Agradecimientos. PID2020-120363RB-I00, LE017-P20. CIBERehd fundado por ISCIII.

P67. Microbiota y metaboloma intestinal en el niño menor de dos años.

Falcón Neyra MD, Delgado Pecellín I, Neth O, Espín Jaime B. *Hospital UniversitarioVirgen del Rocío. Sevilla.*

Introducción. El proceso de colonización, establecimiento y maduración de la microbiota es máximo en los dos primeros años de vida.

Objetivos. Describir los cambios producidos por la edad, lactancia materna, modo de parto y sexo en la microbiota y metabolómica intestinal.

Metodología. Estudio observacional de niños menores o iguales a 24 meses, reclutados en un hospital de tercer nivel. Se recogió muestra de heces y se analizó la microbiota por secuenciación de 16S rARN y la metabolómica por espectrometría por resonancia magnética.

Resultados. Se recogieron 101 muestras pertenecientes a 30 participantes. Se analizaron 95 muestras para microbiota y 87 muestras para metabolómica. Los lactantes menores de 7 meses presentaron menor alfa diversidad de manera significativa que los lactantes ≥ 13-19 meses (p 0,001) y lactantes ≥ 19 meses (p 0,004); menor abundancia de *Firmicutes* que los lactantes mayores (p 0,038) y mayor abundancia de Proteobacterias que los lactantes ≥ 7 meses-13 meses (p 0,003), los lactantes ≥ 13-19 meses (p 0,000) y lactantes ≥ 19 meses (p 0,001). Se comprobó una relación directa entre la edad y la abundancia de los metabolitos butirato, histidina, metilamina, tiramina, N-metilnicotinamida y uracilo y una relación inversa en la abundancia de los metabolitos, glicina, lactato, succinato, malonato, p-cresol-sulfato y etanol. La lactancia materna produjo mayor abundancia de la familia Lachnospiraceae (p 0,011) y géneros *Clostridium* XIVa (p 0,026) y *Anaerostipes* (p 0,017). El parto por cesárea se asoció a mayor riqueza del género *Clostridium* XIVa (p 0,034). El sexo femenino presentó mayor abundacia del género *Clostridium* XIVa (p 0,014).

Conclusiones. La microbiota y metabolómica intestinal sufre cambios profundos asociados a la edad, especialmente en los primeros meses de la vida. La exposición a leche materna o fórmula para lactantes, el modo de parto o el sexo produce efectos menores en la microbiota y metabolómica.

P68. Fecal microbiota transplantation from infants born by cesarean section aggravates high fat diet induced obesity and metabolic phenotype in mice.

Mentze CJ[1], Zachariassen LF[1], Mortensen FUF[1], Krych L[2], Rasmussen MA[2], Atienza López P[2], Ping-Ping J[1], Vegge A[3], Stokholm J[2,4], Hansen CHF[1]. *[1]Department of Veterinary and Animal Sciences. Faculty of Health and Medical Sciences. University of Copenhagen. Frederiksberg C, Denmark. [2]Department of Food Science. Faculty of Science. University of Copenhagen. Frederiksberg C, Denmark. [3]Novo Nordisk. Måløv, Denmark. [4]COPSAC, Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood. Herlev and Gentofte Hospital. University of Copenhagen. Copenhagen, Denmark.*

Background. Cesarean section (CS) rates are increasing worldwide, and being born by CS is linked to altered early life gut microbiota (GM) composition and an increased risk of several chronic inflammatory diseases later in life, including obesity.

Aim. To determine the importance of CS-induced dysbiosis on obesity, we transferred microbiota from CS- or vaginally-delivered (VD) infants to germ-free mice and tested their susceptibility to obesity.

Methods. Male germ-free BALB/c mice were colonized with human microbiota from CS or VD infants and subjected to a high-fat diet for 16 weeks. Body weight and oral glucose tolerance were measured. Samples were collected for GM metagenomics, serum metabolomics, RNA sequencing, and qPCR for tissue gene expression. Cytokine and hormone measurements were performed on serum and adipose tissue.

Results. Mice colonized with the CS microbiome had a higher body weight and lower glucose tolerance than mice with the VD microbiome. Additionally, several analytes in serum and adipose tissue, including insulin, differed between the CS and

VD groups, as well as metabolites, adipose and liver gene expression, and the microbiome. CS-delivered mice supplemented with human milk oligosaccharides (HMOs) did not differ from VD mice in weight gain and cytokine expression but still had impaired glucose tolerance and serum insulin.

Conclusion. CS-induced gut dysbiosis affects sensitivity to high-fat diet-induced obesity in a mouse model colonized with human microbiota. However, supplementing the feed with HMOs partly rescues the obese phenotype in the mouse model, offering hope for alleviating the long-term detrimental effects of CS on offspring.

P69. La microbiota endometrial, ¿enemiga de la fertilidad femenina?

Baeza Ros J, Valero Chazarra G, Martínez Toldos C. *Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.*

Introducción/Objetivos. La endometritis es un trastorno infeccioso del tejido endometrial caracterizado por la inflamación crónica y la alteración de sus estructuras histológicas. Se ha observado que esta patología es más frecuente en mujeres con problemas de fertilidad que en la población general y, considerando que una de sus causas principales es la alteración de la microbiota de este tejido, el estudio de la flora endometrial se plantea como un reto para abordar este problema reproductivo.

Metodología. Revisión de estudios a nivel internacional que comparan la microbiota endometrial de mujeres con y sin endometritis crónica. Revisión de artículos que estudian la relación causal de la alteración de la microbiota endometrial con la aparición de endometritis. Revisión de artículos que relacionan la endometritis crónica con diversos problemas de fertilidad.

Resultados. Estudios independientes concluyen que la diferencia de la microbiota endometrial entre mujeres con y sin problemas de fertilidad es significativa. La proporción de *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y *Argyromonas* en el endometrio de las pacientes con endometritis aumentaron con respecto a las que no padecían esta enfermedad. Además, diferentes proyectos analizaron los metabolitos producidos por las bacterias colonizadoras de la flora endometrial, observándose una tendencia aumentada a la liberación de citoquinas proinflamatorias. Otros estudios sugieren que el aumento del estrés inflamatorio produce un cambio en la proporción de células del sistema inmune infiltradas en tejidos endometriales, como disminución de linfocitos NK o macrófagos, relacionados ampliamente con problemas de fertilidad.

Conclusiones. Es necesario ampliar los estudios de la microbiota endometrial a más población con endometritis, ya que, al ser una enfermedad difícil de diagnosticar hay poco volumen de pacientes. También es importante profundizar en el estudio de causalidad entre esta alteración de la flora endometrial, la endometritis y los problemas de fertilidad.

P70. Microorganismos aislados en biopsias de endometrio de mujeres con problemas de fertilidad.

Valero Chazarra G, Baeza Ros J, Martínez Toldos C. *Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.*

Introducción/Objetivos. Con el objetivo de ampliar el conocimiento de la microbiota en muestras de endometrio de mujeres que tienen problemas para la gestación (fallos de implantación o abortos de repetición), nuestro principal objetivo fue identificar todos los microorganismos aislados en el cultivo bacteriológico de biopsias de endometrio remitidas al Laboratorio de Microbiología desde la consulta de esterilidad de nuestro hospital.

Metodología. Durante el periodo de 1 año (2023), se analizaron un total de 72 muestras de biopsia de endometrio correspondientes a 68 mujeres con problemas de concepción enviadas desde la consulta de esterilidad, aislándose un total de 85 microorganismos (en 11 muestras se aisló más de un microorganismo). Las muestras de endometrio se sembraron en medios de cultivo habituales y se identificaron mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF de bioMérieux). A los aislamientos significativos se les realizó antibiograma automatizado mediante sistema VITEK2 (bioMérieux).

Resultados. El microorganismo aislado con más frecuencia en las muestras de biopsia de endometrio fue *Staphylococcus epidermidis* (n= 15; 17,65%), seguido de *Enterococcus faecalis* (n= 10; 11,76%) y *Streptococcus anginosus* (n= 9; 10,6%). El género *Staphylococcus* spp. (n= 26; 30,6%) fue el predominante seguido de *Lactobacillus* spp. (n= 18; 21,17%) destacando en este último las especies *Lactobacillus jensenii* (n= 7; 8,2%), *Lactobacillus acidophilus/gasseri* (n= 4; 4,7%) y *Lactobacillus crispatus* (n= 4; 4,7%).

Conclusiones. Nuestros resultados son acordes con lo publicado recientemente, siendo el género *Lactobacillus* spp. unos de los más predominantes relacionado con la fertilidad femenina. Es necesario seguir trabajando en nuestro estudio de la microbiota endometrial en estos casos de infertilidad aplicando nuevos y mejores métodos de diagnóstico molecular, además de valorar los datos clínicos y epidemiológicos en cada caso.

P71. Efecto de la suplementación dietética con levadura sobre el desarrollo ruminal en corderos segureños.

Hassan M[1], Belanche A[1,2], Romera E[1], Rodríguez B[3], Gauthier M[4], Yáñez-Ruiz D[1]. *[1]Estación Experimental del Zaidín. CSIC. Granada. [2]Dep. Producción Animal y Ciencia Alimentos. Universidad de Zaragoza. [3]Asociación Nacional de Criadores de Ovino Segureño (ANCOS). Huescar, Granada. [4]Lallemand Animal Nutrition. Spain.*

Introducción. El cebo intensivo de corderos emplea dietas ricas en carbohidratos altamente fermentables que puede afectar negativamente al desarrollo y la salud del rumen, aumentando

el riesgo de trastornos digestivos. La levadura *Saccharomyces cerevisiae*, utilizada como probiótico, se considera una estrategia nutricional que puede mejorar la salud digestiva optimizando el patrón de fermentación ruminal. Sin embargo, la información de su uso en animales jóvenes antes del destete es escasa. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la suplementación con levadura durante la lactancia para optimizar el desarrollo anatómico y funcional del rumen en corderos.

Metodología. Se utilizaron 46 corderos segureños divididos en dos grupos equilibrados por sexo y fecha de nacimiento, los cuales fueron alimentados con una dieta convencional sin probiótico (CTL) o con probiótico de levadura (LEV) (Levucell-SC). Se tomaron muestras del contenido ruminal y sangre a las 7 (pre-destete) y 10 (post-destete) semanas, además de muestras de epitelio ruminal para medir las papilas y el nivel de queratinización tras el sacrificio.

Resultados. La actividad fermentativa del rumen incrementó de la semana 7 a 10 de vida, con un aumento de la concentración de ácidos grasos volátiles totales (74%), lactato (67%) y N-amoniacal (248%). Los corderos del grupo LEV presentaron mayor concentración ruminal de AGV totales (43,5 *vs*. 67,8 mM), mayores proporciones de acetato, butirato y concentración de β-hidroxibutirato en sangre (2,22 *vs*. 3,04 mg/dL) durante el pre-destete. Además, la suplementación con LEV generó un aumento progresivo en las concentraciones ruminales de bacterias, protozoos y hongos. El epitelio ruminal mostró un menor nivel de queratinización y una mayor anchura de papilas en el grupo LEV frente al CTL.

Conclusión. La suplementación con levadura Levucell-SC en la dieta de los corderos segureños antes del destete promueve un mejor desarrollo anatómico del rumen y su actividad fermentativa.

P72. Impacto en el sistema digestivo canino de un cambio abrupto de dieta.

Maturana Delgado M[1], Castillejos Velázquez L[1], Chetty O[2], Adib Lesaux A[2], Martín Orúe SM[1]. *[1]Servicio de Nutrición y Bienestar Animal. Departamento de Ciencia Animal y de los Alimentos. Universitat Autònoma de Barcelona. [2]Phileo by Lesaffre. France.*

El objetivo de este trabajo fue desarrollar un modelo experimental que permitiera evaluar en perros el impacto de aditivos alimentarios en la mejora de la resiliencia de la microbiota intestinal y la función digestiva ante un cambio brusco de dieta.

En el estudio, de 8 semanas, participaron 24 perros Beagle. En la quinta semana, los animales pasaron en un solo día de consumir una dieta comercial extrusionada estándar (STD) a una dieta para el manejo de la obesidad alta en fibra (FIB). La relación fibra/grasa/proteína (% MS) fue 3/12,2/23,4 para la dieta STD y 13,6/11,6/34,6 para la dieta FIB. Se realizaron 3 balances de digestibilidad (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 aminas biógenas. Además, se muestreó sangre para análisis de CRP e IgA.

El desafío dietario indujo una disminución en la digestibilidad aparente de materia seca, materia orgánica, extractos libres de nitrógeno y energía bruta; se observó un incremento de la digestibilidad de la proteína. El cambio de dieta se asoció a un viraje en el perfil de AGCC con una mayor proporción de ácido acético, en detrimento del propiónico y butírico. Asimismo, la concentración fecal de diferentes poliaminas como espermidina, putrescina y cadaverina fue menor con la dieta FIB. No se observaron diferencias en el índice de disbiosis, pero la abundancia relativa de *Clostridium hiranonis* fue menor con la dieta FIB. Por último, se observó un incremento transitorio de IgA plasmática, asociado al cambio de dieta.

Los resultados demostraron la validez del modelo para inducir cambios en el ecosistema intestinal. El modelo podría ser de utilidad para evaluar la eficacia de aditivos alimentarios como promotores de una mejor salud intestinal.

P74. Efecto del uso de aditivos nutricionales sobre parámetros de fermentación ruminal y desarrollo de poblaciones microbianas en terneros mamones pre y post destete.

Romera E[1], Ramos-Morales E[1], Belanche A[2], Romero P[1], Hassan M[1], Gómez-Mesonero A[1], Llanes N[3], Torra J[3], Yáñez-Ruiz DR[1]. *[1]Estación Experimental del Zaidín. CSIC. Granada. [2]Universidad de Zaragoza. [3]Cooperativa d'Ivars.*

Introducción. En los sistemas de producción ganadera lechera, el proceso de colonización microbiana del rumen se ve comprometido por la separación temprana de las crías de sus madres, que son la principal fuente de inoculación. Esta etapa temprana del desarrollo del rumen y su microbiota es crítica para un posterior crecimiento y productividad del animal óptimos.

Objetivos. Investigar los efectos del uso de aditivos nutricionales en los parámetros fermentativos y en el establecimiento de la microbiota ruminal en el pre y post-destete.

Metodología. 112 terneros lactantes de raza Montbéliarde se dividieron en 4 grupos que recibieron los siguientes tratamientos hasta el destete: no aditivos (CTL), aceites esenciales (EO), probióticos a base de levaduras (SYN) o mezcla de probioticos y aceites esenciales (MIX). Tras el destete, todos los animales pasaron a tomar la dieta MIX. Al desteste y dos meses después, se tomaron muestras de contenido ruminal, para la determinación de parámetros de fermentación ruminal y cuantificación de bacterias, protozoos, hongos y arqueas.

Resultados. En el momento del destete, no se observaron diferencias significativas en la concentración de ácidos grasos volátiles entre tratamientos. Sin embargo, dos meses tras el destete, este parámetro fue 13,4 % superior en los animales que recibieron los aditivos EO, SYN y MIX, en comparación

con CTL. No hubo diferencias significativas en la concentración de bacterias, arqueas y hongos y la concentración de protozoos tendió a aumentar en los animales que recibieron la dieta EO.

Conclusiones. El tratamiento durante la lactancia con aditivos que modulan la actividad microbiana promueve una mayor fermentación ruminal dos meses después de la administración de los aditivos, lo que demuestra la importancia de aplicar estos tratamientos al inicio del desarrollo ruminal. Aún cuando no se observaron diferencias en la concentración de los principales grupos microbianos entre tratamientos, podría haber cambios en la estructura de la población y su actividad fermentativa.

ANALES DE Microbiota & Probióticos Prebióticos

SEMiPyP SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

SIAMP&P SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

Normas de publicación

Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos considerará para su publicación aquellos trabajos relacionados con el mundo de la microbiota y su modulación, tanto a nivel de investigación como de aplicabilidad clínica en cualquier rama biosanitaria. Se podrán enviar tanto artículos originales como temas de revisión, que deberán ser aprobados por el Comité Editorial antes de su publicación.

PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

La revista constará de las siguientes secciones:

Editorial

Comentario crítico sobre un tema de actualidad, o por encargo desde el Comité de Redacción.

Extensión máxima de 4 páginas de word, siendo 10 el máximo de citas bibliográficas recomendadas.

Originales

Extensión recomendada máxima de 12 páginas de word, incluidas tablas, figuras y bibliografía.

En la primera hoja se incluirá: título, autor(es), centro(s) de trabajo y correo electrónico de contacto. Número máximo de autores: 5.

Texto: se recomienda numerar los apartados y subapartados, con el fin de poder establecer la jerarquía de los mismos y facilitar la labor de maquetación.

Tablas, figuras, gráficos: deberán citarse en el texto por orden de aparición. Tendrán un título breve que describa con claridad su contenido. Si se utilizan abreviaturas, deberán explicarse al pie de la tabla. Es conveniente que vayan al final del capítulo en hoja aparte. Las imágenes se enviarán con una resolución de 300 ppp. En el caso de no ser de elaboración propia, deberán tener permiso de reproducción. Número máximo de tablas y figuras: 6.

Bibliografía: las referencias bibliográficas se citarán en el texto con numeración correlativa por orden de aparición.

La bibliografía se escribirá siguiendo las normas de Vancouver. Ejemplos:

- *Artículo de revista*: (Deben mencionarse todos los autores cuando sean seis o menos. Cuando sean más de seis, deben citarse los seis primeros y después añadir "et al"). Ej.: Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, Noel M, Czernichow P, Watson K, et al. Beneficial effects of one-year growth hormone administration on chronic steroid therapy. Effects on growth velocity and body composition. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 403-9.
- *Capítulo de libro*: Fernández LG, López L. Enfermedades de depósito del sistema reticuloendotelial. En: Pérez L, Muñoz J, editores. Hematología y oncología. Madrid: Ergon; 1997. p. 187-96.
- *Libro*: Tanner JM. A History of the study of human growth. Cambridge: Cambridge University Press; 1981.

Cartas al director

Extensión máxima de 2 páginas de word, siendo 5 el máximo de citas bibliográficas recomendadas.

Otras Secciones

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos, así como el contenido de sus reuniones.

ENVÍO

El envío deberá realizarse por e-mail a la Secretaría de Redacción, a la siguiente dirección de correo electrónico: **carmen.rodriguez@ergon.es**

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista, que serán valorados por revisores y por el mismo Comité de Redacción, que informará acerca de su aceptación.

Es necesario adjuntar las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado.

El primer autor recibirá por correo electrónico las galeradas para su corrección, debiendo devolverlas a la Secretaría de la Revista a la dirección reseñada dentro de las 48 horas siguientes a la recepción.

Universidad Europea Online

Máster en Formación Permanente 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

Benefíciate de las condiciones económicas especiales para socios de SEMiPyP y SIAMPyP

Leading Probiotics Forward.

- GUT HEALTH
- NATURAL DEFENSES
- MENTAL HEALTH
- WOMEN'S HEALTH
- SKIN HEALTH
- ORAL HEALTH
- SPORT
- METABOLIC HEALTH
- BABIES

healthsolutions@lallemand.com
lallemand-health-solutions.com

LALLEMAND
LALLEMAND HEALTH SOLUTIONS