





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)

**Presidenta:** Rosaura Leis Trabazo

**Ex-Presidente:** Guillermo Álvarez Calatayud

**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:** Francisco Guarner Aguilar

**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

Fernando Losa Domínguez

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*)

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*)

MIEMBROS DEL CONSEJO ASESOR INDUSTRIAL



Menarini Consumer  
Healthcare  
[www.menarini.es](http://www.menarini.es)



Small things that matter.



Caring for People's Health



---

**XVI Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos**  
*Barcelona, 19-21 febrero 2025*

**COMITÉ ORGANIZADOR Y CIENTÍFICO**

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

# LÍNEA COMPLETA HUMANA PARA TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

En el manejo del  
cólico infantil

**AVALADO  
CIENTÍFICAMENTE**

En el manejo de la gastroenteritis

## colimil® baby

Alivio natural comprobado en la  
reducción del llanto diario<sup>1</sup>



CN 176126.2

CON  
PROBIÓTICOS  
Y EXTRACTOS  
NATURALES

## electrolit®

Rehidratación oral en  
caso de vómitos y diarrea<sup>2</sup>



CN 166549.2

Con  
PREBIÓTICOS  
y ZINC

## rotagermine®

Ayuda al reequilibrio de la  
flora intestinal<sup>3</sup>



CN 180799.1

PROBIÓTICOS  
SIMBIÓTICO:  
ACCIÓN  
SINÉRGICA  
PREBIÓTICOS

REFERENCIAS: 1. Martinelli M et al. Neurogastroenterol Motil. 2017 Dec;29(12): 1-8. 2. Passariello A et al.; Efficacy of a New Hypotonic Oral Rehydration Solution Containing Zinc and Prebiotics in the Treatment of Childhood Acute Diarrhoea: A Randomized Controlled Trial. J Pediatr 2011 Feb;158(2):288-92.e1. 3. Guarino A et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014, Jul;59(1):132-52.

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**  
creciendo juntos

## SUMARIO

---

### EDITORIAL

- 1 **Inteligencia artificial en el campo de la microbiota**  
*S. Serrano, R. del Campo*

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 5 **Probióticos en la infancia: impacto de *Lactobacillus casei* CNCM I-1518 en la inmunidad infantil y en la salud digestiva**  
*G. Álvarez Calatayud, A. Corell Almuzara, C. Coronel Rodríguez, J.J. Díaz Martín, R. Leis, A. Marcos Sánchez, E. Seoane Reula*

### XVI Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

*Barcelona, 19-21 febrero 2025*

---

### SESIÓN CONJUNTA PRELIMINAR

- 16 **Microbiota y microbioma. Modulación con el empleo de probióticos y prebióticos**  
*S. Delgado Palacio*

### CURSO BÁSICO DE MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS PARA DIETISTAS-NUTRICIONISTAS

- 18 **Dietas que mejoran la calidad de la microbiota y dietas que la empeoran**  
*R. Leis, A. Romero-Agrelo, I. Izquierdo-López, L. Rivas-Rodríguez, R. Vázquez-Cobela, R. Picáns Leis*
- 22 **Alteraciones de la microbiota en patologías crónicas no transmisibles (obesidad, diabetes, trastornos del eje intestino-cerebro)**  
*A. Marcos*
- 23 **Efectos para la salud de los productos lácteos fermentados**  
*M. Gueimonde Fernández*

### CURSO BÁSICO DE MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS PARA MATRONAS

- 25 **Microbiota de la leche humana**  
*L. Fernández Álvarez, A. Aragón Ramírez, R. Jurado Escobar, N. Hernández Sampio, J. Jara Pérez, B. Orgaz Martín, J.M. Rodríguez Gómez*
- 29 **Consenso nacional de mastitis**  
*J.M. Moreno Villares*
- 31 **La vagina y su microbiota; contribución a la salud reproductiva**  
*E. Suárez*
- 35 **Prevención de la violencia obstétrica –Proyecto IPOV–**  
*S. Brigidi*

## SUMARIO

---

### CURSO BÁSICO DE MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS PARA FARMACÉUTICOS

**37** La microbiota en el binomio madre/hijo. Tipo de lactancia

*B. Espín*

**41** Postbióticos: tendencias de futuro en el abordaje de la salud intestinal

*A. Paré Vidal*

**44** Disbiosis intestinal por consumo de antibióticos y otros fármacos

*G. Álvarez Calatayud*

### CONFERENCIA DE APERTURA

**47** Efecto de un simbiótico en la salud muscular del adulto mayor: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo

*D.J. Barry, S.E. Caballero-Calero, V. Nagulesapillai, M.L. Oula, J.B. Farragher, A.C. Betik, J.J. Fyfe, L. Convit, S. Binda, M.B. Cooke*

### CONFERENCIA DE INAUGURACIÓN

**50** Microbiota, probióticos e infección por *Helicobacter pylori*

*A. García-Cancino, A. Guidotti-García, C. Parra-Sepúlveda, F. Kawaguchi, C.L. González*

### MESA REDONDA: MICROBIOMA SOCIAL

**56** La transmisión horizontal del microbioma y su impacto en la salud

*M. Valles-Colomer*

**60** Transmisión vertical del microbioma: la herencia microbiana

*M.C. Collado*

### MESA REDONDA: EFECTO DE LA MICROBIOTA Y LOS PROBIÓTICOS EN LA INMUNIDAD Y LA SALUD

**64** Microbiota e inmunidad

*J.M. Martín Villa*

**68** Efecto del consumo de yogur sobre el sistema inmunitario

*A. Corell Almuzara*

**72** Desafíos y avances en el estudio de la microbiota en el contexto de las inmunodeficiencias

*E. Seoane Reula*

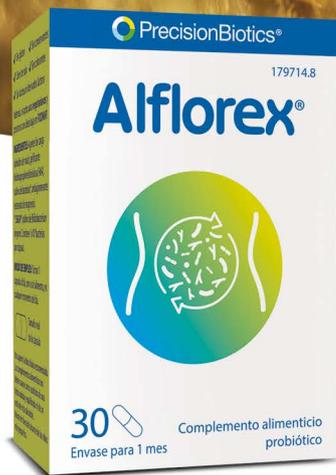
### MESA REDONDA: GINECOLOGÍA

**75** Uso de probióticos en las infecciones vaginales

*M. Sánchez-Prieto, F. Losa, H. Losa Puig, R. Sánchez-Borrego*

# Alflorex®

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



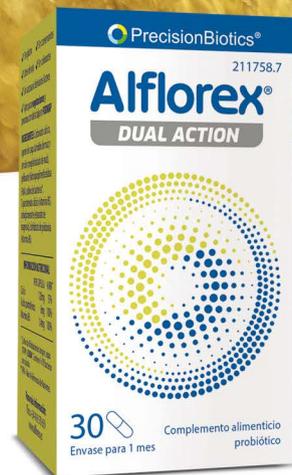
## Alflorex®

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.

## SUMARIO

---

- MESA REDONDA: AVANCES EN INVESTIGACIÓN EN MICROBIOTA**
- 78** **Exposoma en nutrición y medicina personalizada: retos y oportunidades. Plataforma cuantitativa multi-dirigida de amplia cobertura basada en LC-MS/MS**  
*M. Martínez-Huélamo, M. Cruz, C. Andrés-Lacueva*
- 83** **Microbioma, producción animal y sostenibilidad**  
*D.R. Yáñez-Ruiz*
- TALLER PEDIATRÍA: LOS PROBIÓTICOS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO**
- 85** **Patologías y/o enfermos “beneficiables” de probióticos en el ámbito hospitalario**  
*O. Segarra Cantón*
- TALLER TRANSFERENCIA DE MICROBIOTA FETAL**
- 89** **Trasplante de microbiota fecal**  
*R. del Campo*
- TALLER VETERINARIA: ÚLTIMOS AVANCES EN VETERINARIA**
- 90** **Análisis multi-ómico del eje microbiota-intestino-cerebro en un modelo porcino de estrés social: biomarcadores e intervenciones basadas en el microbioma para mejorar la salud y el bienestar animal**  
*R. Río-López, I.T. Vourlaki, A. Valdés, A. Clavell-Sansalvador, L. Padilla, O. González-Rodríguez, J. García-Gil, X. Xifró, M. Ballester, R. Quintanilla, F.X. Prenafeta-Boldú, A. Dalmau, Y. Ramayo-Caldas*
- 94** **A case study of an interspecific intestinal microbiota transplant between Atlantic salmon and gilthead seabream**  
*A. Ruiz, M. Viñas, E. Gisbert, K.B. Andree*
- TALLER TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS EN EL NIÑO MAYOR**
- 98** **Eje microbiota-intestino-cerebro: un sistema de comunicación bidireccional**  
*M. Giralda Dresow, L. Rosario Cuenca, M. Martínez Lázaro, J.J. Escalonilla, R. González Mateos, D. Martín de Diego*
- 102** **Dolor abdominal pediátrico: el síndrome de intestino irritable y otros trastornos funcionales**  
*M. Martínez Lázaro, I. Bulnes Rodríguez, J.J. Escalonilla García, M. Trabada Echarri, L. Rosario Cuenca, P. Pujols León*
- 106** **Evidencia del uso de probióticos en los trastornos funcionales digestivos del niño mayor**  
*S. Urquía Cutillas, M. Martínez Lázaro, G. Álvarez Calatayud, B. Cutillas López, R. González Mateos, P. de Pastors Méndez*
- 109** **Eficacia del empleo de la cepa *Bifidobacterium longum* 35624 en el síndrome de intestino irritable en la infancia**  
*R. González Mateos, J.J. Escalonilla García, E. Rubio Atienza, D. Martín de Diego*

## SUMARIO

---

### TALLER EJE ENTEROCUTÁNEO. EVIDENCIA CIENTÍFICA EN MICROBIOTA Y USO DE PROBIÓTICOS EN DERMATOLOGÍA

- 113** Eje enterocutáneo. Evidencia científica en microbiota y uso de probióticos en Dermatología  
*V. Navarro López, P. Sánchez Pellicer, C. Eguren*

### MESA REDONDA SEÑ-SEMIPyP: ADHERENCIA A LAS DIETAS TRADICIONALES Y MICROBIOTA SALUDABLE

- 118** Dieta atlántica: microbiota, salud y sostenibilidad  
*R. Leis, I. Izquierdo-López, A. Romero-Agrelo, L. Rivas-Rodríguez, R. Vázquez-Cobela, R. Picáns Leis*

### MESA REDONDA: CLÍNICA (MEDICINA PERINATAL)

- 123** Mecanismos de influencia de la leche materna en la microbiota intestinal y la salud del prematuro  
*I. Iglesias Platas*

### MESA REDONDA: REGULACIÓN/LEGISLACIÓN

- 127** Aspectos regulatorios para el registro de prebióticos, probióticos y posbióticos en la Unión Europea  
*M. Romagosa Vilarnau*

### MESA REDONDA: PAPEL DEL MICROBIOMA EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES

- 128** Microbiota intestinal e hipertensión arterial  
*D. Gómez-Garre*
- 131** Implicación de la microbiota intestinal en el síndrome metabólico  
*I. Moreno Indias*
- 134** La microbiota en la encrucijada de la obesidad  
*Y. Sanz*

### CONFERENCIA DE CLAUSURA

- 137** Microbiota intestinal y función cognitiva: ¿más que asociaciones?  
*J.M. Fernández-Real*

- 139** COMUNICACIONES ORALES

- 149** POSTERS



# Inteligencia artificial en el campo de la microbiota

Sergio Serrano, Rosa del Campo

*Servicio de Enfermedades Infecciosas y de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid.*

*Correspondencia:* S. Serrano (serranovillar@gmail.com), R. del Campo (rosacampo@yahoo.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):1-4

## Introducción

La génesis de la IA se remonta a un taller seminal celebrado en el Dartmouth College en 1956<sup>(1)</sup>. Con el paso del tiempo, la IA se ha convertido en una innovación distintiva del siglo XXI, gracias al aumento exponencial de la potencia informática unido a la descripción de algoritmos innovadores que facilitan el análisis de grandes cantidades de datos. En muchas de las facetas de la sociedad actual, científicas o no, se ha incorporado el *Machine Learning* (ML), el cual se ha vuelto indispensable para aprovechar el potencial de la IA, especialmente cuando se trata de conjuntos de datos a gran escala.

El ML emplea algoritmos avanzados para aprender de los datos existentes, desvelar patrones, modelos o relaciones complejas que eluden los enfoques analíticos tradicionales. A pesar de los retos que plantean los datos heterogéneos como son los de la microbiota, el ML puede superarlos aplicando técnicas como la selección de características, la identificación de biomarcadores, o incluso llegar a la predicción de enfermedades antes de que se produzcan y finalmente contemplan la recomendación de tratamientos, bajo la perspectiva de la Medicina de Precisión y Personalizada<sup>(2)</sup>.

Las metodologías ómicas empleadas en la investigación del microbioma intestinal, como la secuenciación, la metabolómica y la transcriptómica, producen cantidades notables de datos y además, de notable complejidad. Estos datos además, deben ser siempre depositados en bases públicas, con lo que se facilita su uso por otros investigadores para seguir avanzando. Sin embargo, exprimir esos datos no es tarea

fácil, y necesariamente debe pasar por personal experto en bioinformática.

La aplicación de la IA en el campo de la microbiota ha abierto oportunidades para la búsqueda de biomarcadores, la extrapolación de hallazgos a distintas enfermedades, el perfeccionamiento de estrategias de trasplante de microbiota y la identificación de moléculas inmunomoduladoras de origen microbiano. Aún más, abre una posibilidad de mejorar nuestra comprensión, parcial, sobre la compleja relación entre el microbioma y la fisiopatología humana, dado el evidente valor de las nuevas aproximaciones computacionales para procesar e interpretar grandes cantidades de datos biológicos.

## Medicina de precisión con IA

La incorporación de la inteligencia artificial (IA) a nuestra vida ha generado controversia en muchas disciplinas científicas, existiendo por igual detractores y partidarios, pero si en algo estamos de acuerdo, es que esta herramienta ha llegado para quedarse. Son muchas las expectativas que se han creado en su aplicación en el campo de la Medicina, ya que se espera de ella grandes logros en el campo de la predicción. Centrándonos en la microbiota, la IA genera grandes expectativas debido a su capacidad para analizar datos complejos, identificar patrones y generar modelos predictivos. Todos estos aspectos son útiles, siendo los más relevantes la comprensión de la composición (identificar nuevas especies o determinar funciones desconocidas); particularmente de manera individual. La aplicación de la IA nos podría ayudar a ejercer una Medicina de Precisión, especialmente en el

diagnóstico gracias a su capacidad de asociar determinados patrones con enfermedades específicas, pero también puede ser útil para diseñar nuevos probióticos, prebióticos y tratamientos basados en el perfil único de la microbiota de cada individuo. En el caso de pudiéramos simplificar los análisis y obtener los resultados en un tiempo relativamente corto, se podría plantear el seguimiento en tiempo real, es decir monitorear cómo los cambios en la dieta, los medicamentos o el estilo de vida impactan en la microbiota en tiempo real.

Las expectativas de que la aplicación de la IA pueda ayudarnos en el estudio del microbioma humano son altas. Esperamos que pueda ayudarnos con los modelos predictivos complejos, especialmente en la interacción microorganismo-hospedador, pero sobre todo que podamos simular lo que puede impactar en el microbioma una intervención terapéutica, en esta faceta es clave la colaboración de investigadores matemáticos y físicos que nos ayuden a crear dichos modelos. Una de las necesidades actuales es el desarrollo de herramientas accesibles para investigadores no especializados en bioinformática, facilitando la colaboración interdisciplinaria, y pudiendo de esa forma incorporar el estudio del microbioma a la clínica.

Otra importante ventaja, será la reducción de costes y de tiempo en los análisis. Una de las grandes limitaciones actuales es el tiempo que tardamos en obtener los resultados de un análisis, nuestras perspectivas deberían ir a tener resultados casi inmediatos a la toma de la muestra, y ello pasa también por el diseño de *software* que puedan ayudar a los clínicos a tomar decisiones terapéuticas rápidas, que a su vez puedan ser monitorizadas en tiempo real.

### **Aplicación de modelos predictivos en la búsqueda de biomarcadores**

Uno de los usos más prometedores de la IA en microbiota es la identificación de biomarcadores asociados a estados de salud y enfermedad. En el campo de la oncología, por ejemplo, se ha demostrado que ciertas cepas microbianas podrían desempeñar roles relevantes tanto en el desarrollo como en la progresión tumoral del cáncer de colon<sup>(3)</sup>. Por ejemplo, recientemente se ha demostrado que la integración de datos ómicos originados a partir del microbioma humano puede conducir a identificar metabolitos de alto valor diagnóstico para la detección de lesiones precancerosas anales<sup>(4)</sup>.

El progreso de los algoritmos de aprendizaje automático de la mano del impulso actual de la IA permitirán mejorar nuestra capacidad de analizar grandes conjuntos de variables microbianas para detectar perfiles taxonómicos o funcionales que correlacionen con parámetros clínicos, como la respuesta al tratamiento o la supervivencia. Estas capacidades no solo tienen interés un valor diagnóstico, sino que también abren la puerta a una medicina de precisión enfocada en modificar las interacciones entre el hospedador y el microbioma para mejorar la eficacia terapéutica. Además, la capacidad de

entrenar modelos predictivos con datos integrados de metagenómica, metatranscriptómica y metabolómica permitirá detectar relaciones complejas que desapercibidas con métodos estadísticos convencionales. Este enfoque multiómico, perseguido en la actualidad, también ayudará a aumentar la sensibilidad y la especificidad en la búsqueda de marcadores microbianos, lo que se podría traducirse en avances con alto impacto científico y social. Es esperable que el progreso en las estrategias de integración multiómica de la mano de la IA se traduzca en pasos de gigante en este campo.

Aunque la mayoría de los estudios iniciales se han centrado en la microbiota intestinal y en cánceres como el colorrectal, el uso de la IA facilitará la expansión de este conocimiento a otras localizaciones anatómicas y tipos de neoplasias, dada la versatilidad de las aproximaciones de IA: tanto las redes neuronales como los modelos basados en árboles de decisión y métodos de aprendizaje profundo pueden adaptarse a nuevos conjuntos de datos y a diferentes contextos clínicos. Además, la unificación de estos modelos predictivos con información clínica y molecular ofrecerá la oportunidad de comprender mejor los mecanismos subyacentes que vinculan la microbiota con el desarrollo tumoral y la respuesta a terapias. Varios grupos de investigación ya están aplicando metodologías similares en ámbitos como la inmunoterapia, con el propósito de descifrar la contribución de la comunidad microbiana al éxito o fracaso de ciertos tratamientos<sup>(5)</sup>.

### **Trasplante de microbiota como terapia**

El trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha convertido en un recurso de creciente interés clínico por su eficacia comprobada en la restauración del equilibrio microbiano, especialmente en infecciones como las causadas por *Clostridioides difficile*<sup>(6)</sup>. Sin embargo, la complejidad inherente de la microbiota y su interacción con el huésped demandan metodologías más avanzadas para seleccionar los donantes y predecir la respuesta del receptor. Aquí, la IA podría brindar un soporte esencial al procesar grandes bases de datos de perfiles metagenómicos y clínicos, ayudando a identificar patrones que correlacionen la composición microbiana con desenlaces favorables o complicaciones. En el ámbito de la oncología, la utilidad del TMF va más allá de la mera restauración de la diversidad microbiana, pues existen estudios preliminares que apuntan a un posible rol en la modulación de la respuesta inmunitaria antitumoral y en la mejora de la tolerancia a ciertos tratamientos<sup>(7)</sup>. Estos avances requieren, no obstante, análisis a gran escala que incluyan distintas poblaciones y enfermedades, aspectos en los cuales la IA resulta inestimable. A futuro, la personalización de los trasplantes de microbiota podría incluir la selección de comunidades específicas que maximizan la producción de metabolitos beneficiosos o la activación de rutas moleculares protectoras, algo que se hace más factible gracias a la integración de datos ómicos con algoritmos de aprendizaje profundo.

## Microbiota como fuente de moléculas inmunomoduladoras

Una consecuencia directa de identificar correctamente la composición y la funcionalidad del microbioma es la posibilidad de hallar moléculas con efectos inmunomoduladores. Estas moléculas pueden actuar reforzando la barrera intestinal, promoviendo la tolerancia inmunológica o incluso potenciando la actividad de células involucradas en la vigilancia antitumoral<sup>(8)</sup>. La IA puede contribuir a rastrear, dentro de enormes conjuntos de datos, genes y rutas metabólicas que codifican o generan estas sustancias, acelerando el descubrimiento de compuestos de interés. Una vez identificadas, dichas moléculas podrían sintetizarse o purificarse con fines terapéuticos, ofreciendo una vía novedosa para complementar o reforzar tratamientos convencionales contra el cáncer, enfermedades autoinmunes o infecciones recurrentes. Asimismo, la búsqueda de moléculas con capacidad inmunomoduladora puede servir de base para el diseño de “probióticos de nueva generación” enfocados en revertir desequilibrios específicos de la microbiota. Este campo emergente, conocido como ingeniería del microbioma, se beneficia enormemente de las aproximaciones de IA, ya que se requiere analizar grandes volúmenes de información para garantizar que las intervenciones diseñadas sean seguras, eficaces y sostenibles a largo plazo.

## Limitaciones y desafíos

La aplicación de la IA en el estudio de la microbiota plantea varios desafíos que requieren atención y una estrategia sólida para que los resultados sean confiables, reproducibles y útiles en la práctica clínica. Uno de los principales obstáculos es la falta de estandarización de datos. La recolección de muestras, el procesamiento de las mismas y el tipo de secuenciación empleado pueden variar sustancialmente entre laboratorios, dificultando la comparabilidad de los resultados<sup>(9)</sup> y el aprendizaje de los modelos. Además, los algoritmos de IA suelen ser muy sensibles a las diferencias en la calidad o en el formato de los datos de entrenamiento, lo que puede sesgar las conclusiones y reducir el potencial de traducir hallazgos a aplicaciones reales. En este contexto, se ha insistido en la necesidad de establecer protocolos claros de muestreo y procesamiento, así como de generar bases de datos compartidas que cumplan estándares mínimos de calidad y anotación<sup>(10)</sup>.

Junto con la estandarización de los datos, otro escollo importante radica en la distinción entre correlación y causalidad. Los modelos de IA, especialmente los basados en aprendizaje automático y profundo, destacan por encontrar patrones en grandes volúmenes de información, pero no siempre permiten inferir relaciones causales de forma directa. Así, cuando se detecta una correlación entre un conjunto de bacterias y una patología, no queda claro si estos microorganismos son causa, consecuencia o solo marcadores

circunstanciales de la enfermedad. Para abordar este desafío, es fundamental complementar los estudios observacionales con ensayos experimentales y diseños prospectivos que ayuden a confirmar o refutar hipótesis de causalidad. A medida que la IA aporte nuevas hipótesis, la validación experimental seguirá siendo el estándar que garantice la aplicabilidad de los hallazgos.

En línea con lo anterior, la reproducibilidad de los modelos de IA se convierte en un requisito ineludible para avanzar en el conocimiento científico. Muchas herramientas desarrolladas para el análisis del microbioma, como QIIME 2, han optado por entornos de código abierto y flujos de trabajo estandarizados, lo que facilita la verificación y la replicabilidad de los análisis<sup>(10)</sup>. Sin embargo, la reproducibilidad no solo depende de la disponibilidad del código; también implica que los conjuntos de datos estén adecuadamente documentados y que las metodologías de preprocesamiento y normalización estén claramente descritas. De lo contrario, resultados muy prometedores podrían ser difíciles o incluso imposibles de replicar en otros laboratorios. Además, la complejidad de las redes neuronales de última generación plantea un reto adicional, pues estos modelos a menudo incluyen millones de parámetros que pueden ajustarse de múltiples maneras.

La interpretación de los modelos de IA es otro de los retos más apremiantes en esta área. Si bien las aproximaciones de aprendizaje profundo han demostrado un gran potencial para analizar datos microbiológicos, su estructura interna funciona a menudo como una “caja negra”, y entender qué rasgos o variables están influyendo en la predicción final no siempre es sencillo. Esto dificulta la elucidación de mecanismos biológicos y reduce la confianza de la comunidad científica y de los profesionales clínicos en las conclusiones obtenidas. En el caso de la microbiota, la interpretación es todavía más importante, ya que un objetivo esencial consiste en conocer qué especies, rutas metabólicas o metabolitos específicos podrían ser blancos terapéuticos o indicativos de un estado patológico. Por ello, será importante en esta área que los métodos de IA sean explicables y diseñados para proporcionar información más clara sobre cómo se alcanzan las predicciones y cuáles son los factores más relevantes del modelo.

Por último, la confidencialidad de los datos clínicos y la protección de la privacidad de los pacientes pueden limitar la disponibilidad de muestras y metadatos en repositorios públicos que se precisarán para entrenar los modelos de IA en esta área. Este problema de acceso restringido puede retrasar la generación de cohortes amplias y representativas, algo imprescindible para asegurar la validez estadística y clínica de los modelos. Por ello, deberemos establecer políticas que equilibren la privacidad de los individuos con la necesidad de compartir información de forma segura para la investigación.

En conjunto, el futuro de la IA aplicada al estudio de la microbiota depende de la superación de estos desafíos.

Como comunidad científica, deberemos esforzarnos en armonizar los procedimientos de recolección y análisis de datos, diseñar estudios que aclaren relaciones causales, promover la transparencia de modelos y metodologías, y mejorar el acceso a datos de calidad. Si conseguimos abordar estos desafíos, las oportunidades para la innovación y el avance de la medicina de precisión en el campo del microbioma son inmensas.

## Bibliografía

1. More AS, Rana DP, editors. Review of random forest classification techniques to resolve data imbalance. 2017 1<sup>st</sup> International Conference on Intelligent Systems and Information Management (ICISIM); 5-6 Oct. 2017.
2. Hernández Medina R, Kutuzova S, Nielsen KN, Johansen J, Hansen LH, Nielsen M, Rasmussen S. Machine learning and deep learning applications in microbiome research. *ISME Commun.* 2022; 2(1): 98.
3. Tekle G, Andreeva N, Garrett, W. The role of the microbiome in the etiopathogenesis of colon cancer. *Annu RevPhysiol.* 2024; 86: 453-78.
4. Serrano-Villar S, Tincati C, Raju SC, Sáenz JS, Moreno E, Bargiela R, et al. Microbiome-derived cobalamin and succinyl-CoA as biomarkers for improved screening of anal cancer. *Nat Med.* 2023; 29(7): 1738-49.
5. Peng H, Moore C, Zhang Y, Saha D, Jiang S, Timmerman R. An AI-based approach for modeling the synergy between radiotherapy and immunotherapy. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 8250.
6. Smillie CS, Sauk J, Gevers D, Friedman J, Sung J, Youngster I, et al. Strain tracking reveals the determinants of bacterial engraftment in the human gut following fecal microbiota transplantation. *Cell Host Microbe.* 2018; 23(2): 229-40.e5.
7. Routy B, Lenehan JG, Miller WH Jr, Jamal R, Messaoudene M, Daisley BA, et al. Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial. *Nat Med.* 2023; 29(8): 2121-32.
8. Herrera S, Martínez-Sanz J, Serrano-Villar S. HIV, Cancer, and the microbiota: Common pathways influencing different diseases. *Front Immunol.* 2019; 10: 1466.
9. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.* 2016; 65(3): 426-36.
10. Sinha R, Abu-Ali G, Vogtmann E, Fodor AA, Ren B, Amir A, et al. Assessment of variation in microbial community amplicon sequencing by the Microbiome Quality Control (MBQC) project. *Nat Biotechnol.* 2017; 35(11): 1077-86.
11. Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, Bokulich NA, Abnet CC, Al-Ghalith GA, et al. QIIME 2: Reproducible, interactive, scalable, and extensible microbiome data science. *Nat Biotechnol.* 2019; 37(8): 852-57.

# Probióticos en la infancia: impacto de *Lactobacillus casei* CNCM I-1518 en la inmunidad infantil y en la salud digestiva

Guillermo Álvarez Calatayud<sup>1</sup>, Alfredo Corell Almuzara<sup>2</sup>,  
Cristóbal Coronel Rodríguez<sup>3</sup>, Juan José Díaz Martín<sup>4</sup>, Rosaura Leis<sup>5</sup>,  
Ascensión Marcos Sánchez<sup>6</sup>, Elena Seoane Reula<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Bioquímica Médica. Biología Molecular e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla. <sup>3</sup>Centro de Salud de Amante Laffón. Sevilla. <sup>4</sup>Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo. <sup>5</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. GI Nutrición Pediátrica del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS). Santiago de Compostela. <sup>6</sup>Grupo de Investigación en Inmunonutrición. Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia de los Alimentos y Tecnología y Nutrición (ICTAN)–CSIC. Madrid. <sup>7</sup>Departamento de Inmuno-Alergia Pediátrica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

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

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):5-15

## Introducción

Las enfermedades infecciosas comunes (EICs) tienen un enorme impacto negativo en el bienestar de las personas y se asocian con un considerable incremento de gastos económicos, debido a la pérdida de días laborales, la necesidad de atención médica y los costes de medicamentos, entre otros factores<sup>(1)</sup>.

Los centros de educación infantil y los colegios, son entornos propicios para la transmisión de infecciones respiratorias y gastrointestinales que como consecuencia provocan faltas frecuentes de asistencia de los niños y también importantes trastornos en la esfera laboral y social de sus tutores legales<sup>(1)</sup>. Los niños escolarizados están expuestos a una mayor cantidad de patógenos infecciosos, aumentando el riesgo de infecciones respiratorias y gastrointestinales, lo que a su vez incrementa las visitas al pediatra, las consultas en urgencias y el uso de medicamentos<sup>(1,2)</sup>. Esto evidencia la necesidad de llevar a cabo estrategias efectivas que permitan reducir la incidencia de estas infecciones en entornos de alta exposición.

Un enfoque posible para mitigar este problema se centra en intervenir sobre los microorganismos que colonizan el tracto gastrointestinal humano, especialmente aquellos que forman parte de la microbiota intestinal. Estos microorga-

nismos desempeñan un papel fundamental en la formación de una barrera protectora y en el entrenamiento del sistema inmunitario<sup>(3)</sup>.

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en la forma y cantidad adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped<sup>(4)</sup>. Estos incluyen levaduras como *Saccharomyces boulardii* y bacterias productoras de ácido láctico, como las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Los probióticos ejercen sus efectos beneficiosos a través de diversos mecanismos, como la disminución del pH intestinal, la reducción de la colonización e invasión por microorganismos patógenos y la modificación de la respuesta inmunitaria del huésped. Sin embargo, los beneficios asociados con una especie o cepa específica de probióticos no necesariamente se aplican a otras, poniendo de relieve la necesidad de disponer de estudios específicos para cada cepa probiótica<sup>(5)</sup>.

## El papel de los probióticos

Diferentes sociedades científicas han respaldado el uso de probióticos en contextos pediátricos específicos. La Organización Mundial de Gastroenterología (WGO), la Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

(SIAMPyP), la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP) apoyan el uso de probióticos en ciertas patologías o enfermedades pediátricas, como la gastroenteritis aguda y la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros<sup>(6-8)</sup>.

En general, se considera que los probióticos juegan un papel crucial en la salud infantil, especialmente *Lactocaseibacillus paracasei* subsp. *paracasei* CNCM I-1518 (anteriormente denominado *Lactobacillus casei* DN-114 001, que es como se encuentra mayoritariamente en la literatura) que ha demostrado ser particularmente relevante en este contexto. En adelante, se hará mención a esta cepa como *L. casei* CNCM I-1518. Este artículo analiza, desde una perspectiva tanto científica como práctica, el impacto de *L. casei* CNCM I-1518 en la salud infantil, evaluando su efectividad y el impacto de su uso sobre el sistema inmunitario y la salud digestiva en la infancia.

## Material y métodos

Se incluyen todos los estudios que evalúan la eficacia de *L. casei* CNCM I-1518 en la población pediátrica (hasta los 18 años), sin restricción en la fecha de publicación. No se aplicaron restricciones geográficas. Los tipos de estudios seleccionados han sido ensayos controlados aleatorizados (ECA), ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis/revisiones sistemáticas. No se han establecido criterios de inclusión relacionados con el tamaño de la muestra, el perfil clínico de los participantes (niños sanos o con antecedentes/patologías), ni del entorno clínico (hospitalario o atención primaria).

Los estudios han sido identificados mediante una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed, utilizando como palabras clave: “*Lactobacillus casei*,” “*Lactobacillus casei* CNCM I-1518” y “*Lactobacillus casei* DN-114 001”. Para filtrar los resultados, se han aplicado criterios de población, incluyendo términos como “children”, “childhood” e “infants”. Se han revisado metaanálisis que incluyen estudios realizados en la población pediátrica.

## Historia y características de *L. casei* CNCM I-1518

*L. casei* CNCM I-1518 es una cepa de bacterias acidolácticas que ha sido ampliamente estudiada por sus propiedades probióticas y su capacidad para sobrevivir y funcionar en el tracto gastrointestinal humano.

Al igual que otras cepas de *L. casei*, *L. casei* CNCM I-1518 presenta una notable heterogeneidad genómica y fenotípica, lo que le permite adaptarse a diferentes nichos ecológicos y desempeñar diversas funciones metabólicas<sup>(9)</sup>. Esta cepa es capaz de sobrevivir durante su tránsito por el tracto digestivo, iniciando la síntesis de proteínas, lo que podría explicar algunas de sus propiedades beneficiosas para la salud humana<sup>(10)</sup>.

Además, estudios genómicos han identificado genes y clusters de genes en *L. casei* que están involucrados en la

utilización de carbohidratos, la biogénesis de la pared celular y la adaptación al entorno, lo que facilita su establecimiento en el intestino<sup>(11)</sup>. Se ha observado también que *L. casei* puede crecer bajo condiciones aeróbicas y respiratorias, lo que podría conferir ventajas tanto tecnológicas como fisiológicas en aplicaciones industriales<sup>(12)</sup>.

## Desarrollo del sistema inmunitario infantil

### Descripción del desarrollo inmunológico en los primeros años de vida

Al nacer, el sistema inmunitario del bebé es inmaduro, limitando su capacidad para responder a la presencia de antígenos externos y aumentando el riesgo de infecciones. En el sistema inmunitario innato, los neutrófilos, monocitos y células dendríticas presentan funciones reducidas, mientras que las células NK tienen una menor capacidad antiviral<sup>(13,14)</sup>. En el sistema inmunitario adaptativo, las células T neonatales favorecen la aparición de linfocitos T reguladores para tolerar los antígenos maternos, pero muestran una capacidad limitada para responder a antígenos extraños. Asimismo, las células B tienen una respuesta humoral atenuada debido a la inmadurez en la afinidad de los anticuerpos, especialmente en los primeros meses de vida<sup>(13-15)</sup>.

Hay que tener en cuenta que el sistema inmunitario de los recién nacidos prematuros es aún más inmaduro e ineficaz que los nacidos a término debido a una barrera cutánea, mucosa e intestinal vulnerable, inflamación reducida y fagocitosis y función bactericida incompletas. Además, su inmunidad específica presenta bajos niveles de IgG materna y una casi total ausencia de IgA e IgM, aunque la respuesta celular es relativamente competente<sup>(16)</sup>. En los recién nacidos a término, el sistema inmunitario depende principalmente de la inmunidad innata y de la transferencia de anticuerpos IgG maternos; sin embargo, presentan una función de inmunidad adaptativa en desarrollo<sup>(13,15)</sup>.

Una microbiota intestinal equilibrada favorece la función y el desarrollo del sistema inmunitario del niño. La colonización del intestino sucede de un modo paralelo con la maduración del sistema inmunitario. Alteraciones en los patrones de colonización bacteriana se asocian a un mayor riesgo de desarrollar ciertas enfermedades, incluidas las alergias, cuya prevalencia no cesa de aumentar en niños y jóvenes. Por tanto, optimizar la colonización intestinal temprana puede ser una oportunidad para apoyar una salud óptima durante los primeros años de vida e influir en la salud futura<sup>(17)</sup>.

El desarrollo del sistema inmunitario se produce principalmente durante los primeros 1.000 días, que comprende desde la concepción hasta los dos años<sup>(17)</sup>, coincidiendo con la exposición antigénica en entornos como las escuelas infantiles. Esto explica la alta frecuencia de infecciones virales y bacterianas en esta etapa, afectando principalmente al tracto respiratorio e intestinal, donde las células inmunitarias

encuentran los antígenos. Promover un sistema inmunitario fuerte durante este período puede reducir el riesgo de alergias, infecciones y enfermedades autoinmunitarias<sup>(13,15)</sup>.

### **Papel de los probióticos en la maduración del sistema inmunitario**

La microbiota intestinal desempeña un papel crucial en el desarrollo, entrenamiento y modulación de las respuestas inmunitarias. Desde el nacimiento, actúa como un colaborador esencial en la preservación de la homeostasis inmunitaria intestinal, facilitando el reconocimiento de agentes agresores, la producción de mediadores y la defensa contra patógenos, previniendo su adhesión a las mucosas.

El 70-80% de las células inmunitarias se encuentran en el intestino, lo que subraya su relevancia tanto en la nutrición como en la defensa del organismo. La microbiota intestinal contribuye al equilibrio inmunitario al determinar qué agentes deben ser tolerados y contra cuáles se debe activar una respuesta inmunitaria. Este proceso es especialmente importante para la maduración del sistema inmunitario en los primeros años de vida. Las interacciones entre las diversas comunidades microbianas son fundamentales para este proceso<sup>(18-20)</sup>.

### **Evidencia científica del efecto inmunomodulador de *L. casei* CNCM I-1518**

La evidencia científica sugiere que *L. casei* CNCM I-1518 puede ser beneficioso para la salud inmunológica de los niños, reduciendo la incidencia de enfermedades infecciosas y modulando la respuesta inmunitaria de manera favorable.

Un estudio clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (estudio DRINK) evaluó la eficacia de una bebida láctea fermentada con *L. casei* CNCM I-1518 en la reducción de la incidencia de enfermedades infecciosas comunes en niños escolares de 3 a 6 años. Los resultados mostraron una reducción del 19% en la tasa de incidencia de EICs en el grupo activo en comparación con el grupo control (razón de tasas de incidencia = 0,81, IC 95%: 0,65, 0,99, P= 0,046)<sup>(1)</sup>.

Además, el estudio de Ortiz-Andrellucchi *et al.* (2008) ha demostrado que el consumo de leche fermentada con *L. casei* CNCM I-1518 en madres lactantes y sus hijos puede modular el sistema inmunitario. En dicho estudio se observó un aumento significativo en las células NK y una disminución en la citocina proinflamatoria TNF- $\alpha$  en la leche materna, así como una reducción en los episodios gastrointestinales en los niños con lactancia materna<sup>(21)</sup>.

Por otro lado, Tormo Carnicer *et al.* (2006) llevaron a cabo un estudio aleatorizado, prospectivo y con grupos paralelos que incluyó a 35 niños con una media de edad de 2 años. El grupo experimental recibió leche fermentada con *L. casei* CNCM I-1518 y *Streptococcus thermophilus* durante 6 semanas. Los niveles de IgA secretora en saliva se evaluaron al inicio del estudio y a las 6 semanas. Se mostró un aumento

significativo en los niveles de IgA secretora, pasándose de un valor medio basal de 2,5 mg/dl a un valor medio de 3,4 mg/dl a las 6 semanas<sup>(22)</sup>.

### **Modulación de la microbiota intestinal**

#### **Composición y evolución de la microbiota en la infancia**

Mantener un equilibrio adecuado de bacterias beneficiosas en el intestino es fundamental para fortalecer el sistema inmunitario, prevenir enfermedades, optimizar la digestión y absorción de nutrientes, y favorecer el desarrollo del sistema nervioso.

La microbiota intestinal juega un papel crucial en el entrenamiento y la regulación del sistema inmunitario del lactante, aumentando su resistencia a infecciones y alergias. Además, facilita la digestión y absorción de nutrientes esenciales, como vitaminas y minerales. A través del eje microbiota-intestino-cerebro, una microbiota equilibrada se ha asociado con un mejor desarrollo cognitivo y emocional, así como con la regulación del estado de ánimo, la ansiedad y los patrones de sueño en los niños<sup>(23,24)</sup>.

Promover una microbiota saludable en la infancia es clave para el desarrollo del sistema inmunitario y la salud general. Entre las principales recomendaciones se incluyen: promocionar los partos vaginales, la lactancia materna y las dietas ricas en fibra y variadas, así como evitar el uso de antibióticos innecesarios. Además, se debe fomentar la exposición a entornos naturales y la interacción con animales, evitar alimentos procesados, promover la actividad física, mantener patrones de sueño adecuados, reducir el estrés, y evitar entornos tóxicos, como el humo del tabaco<sup>(25,26)</sup>.

#### **Interacción de *L. casei* CNCM I-1518 con la microbiota autóctona**

*L. casei* CNCM I-1518 interactúa con la microbiota intestinal de manera significativa, promoviendo cambios beneficiosos en su composición y actividad. Aunque *L. casei* CNCM I-1518 parece no alterar sustancialmente la estructura dominante de la microbiota, diversos estudios han demostrado efectos positivos, tanto en la población pediátrica como en adultos.

En un estudio llevado a cabo en niños de 2 años, el consumo de leche fermentada con *L. casei* CNCM I-1518 resultó en un aumento significativo en los niveles de IgA secretora en saliva y en una disminución de la microbiota aeróbica gram-negativa en comparación con un grupo control. Además, a las 12 semanas, se observó una mayor presencia de *Lactobacillus spp.* en el grupo experimental, lo que sugiere que *L. casei* favorece el crecimiento de bacterias beneficiosas en la microbiota intestinal de los niños<sup>(22)</sup>.

Klewicka *et al.* (2011), demostraron en población infantil que *L. casei* fomenta el crecimiento de bacterias beneficio-

sas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, mientras reduce la presencia de patógenos como *Clostridium* y *Enterococcus* <sup>(3)</sup>.

En resumen, diversos estudios apuntan que *L. casei* CNCM I-1518 no solo tiene un impacto positivo en la microbiota intestinal, sino que también contribuye a mejorar la salud inmunitaria, reducir la presencia de bacterias patógenas y promover el equilibrio microbiano tanto en niños como en adultos<sup>(3,22,27)</sup>.

### **Impacto en la disbiosis y prevención de desórdenes digestivos**

*L. casei* CNCM I-1518 ha demostrado tener un impacto significativo en la disbiosis intestinal y en la prevención de desórdenes digestivos en la población infantil, promoviendo el crecimiento de bacterias beneficiosas y mejorando la salud intestinal.

En un estudio multicéntrico de Pedone *et al.* (2000) se evaluó el efecto de la leche fermentada con *L. casei* CNCM I-1518 en la incidencia de diarrea aguda en niños de 6 a 24 meses. Se observó una reducción significativa en la incidencia de diarrea en el grupo que consumió la leche fermentada con *L. casei* (15,9%) en comparación con el grupo que consumió yogurt estándar (22%)<sup>(28)</sup>.

Wang *et al.* (2015) analizaron el perfil de la microbiota intestinal en niños preescolares y escolares sanos y los efectos de la suplementación con *L. casei* CNCM I-1518. Durante la suplementación, se observó un aumento significativo en los niveles de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y una disminución en *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* y *Clostridium perfringens*. Estos cambios se revirtieron a los niveles basales dentro de los 6 meses posteriores a la interrupción de la suplementación<sup>(29)</sup>.

Merenstein *et al.* (2010) también evaluaron el efecto de una bebida láctea fermentada con *L. casei* CNCM I-1518, observando una reducción del 19% en la incidencia de enfermedades infecciosas comunes, en niños de 3 a 6 años, en comparación con el grupo placebo<sup>(1)</sup>.

### **Prevención de las infecciones comunes en la infancia**

#### **Evidencias sobre la reducción de infecciones respiratorias**

*L. casei* CNCM I-1518 ejerce efectos positivos en la prevención y tratamiento de infecciones comunes en la infancia, especialmente en lo que respecta a las infecciones respiratorias y gastrointestinales, ayudando a reducir su incidencia, duración y gravedad<sup>(1,2,28,30-35)</sup>.

Un estudio realizado con 400 niños de 3 a 8 años durante un período de seis semanas evaluó el impacto del consumo diario de una bebida probiótica con *L. casei* CNCM I-1518 (Actimel®)<sup>(33)</sup>. Los resultados mostraron que el consumo regular de este producto tuvo efectos notables en la salud general de los niños, especialmente

en aquellos con un peor estado general. En el grupo que consumió regularmente la citada cepa de *L. casei*, el porcentaje de niños con un estado general debilitado disminuyó significativamente, pasando del 36,6% al 11%, y el puntaje promedio de salud aumentó de 44 a 73 puntos. En cuanto a los síntomas de enfermedades, se observó una mejora considerable en la actividad física y el apetito, siendo especialmente destacada en los niños inicialmente debilitados. Además, las visitas al médico disminuyeron considerablemente, especialmente aquellas relacionadas con infecciones respiratorias agudas y enfermedades otorrinolaringológicas. En el grupo que presentaba un estado de salud debilitado, los casos de infecciones respiratorias disminuyeron del 81,6% al 37,1%, y la gravedad de estas enfermedades también se redujo. Este grupo experimentó una reducción en el uso de medicamentos antibacterianos, que pasó del 5% en las primeras semanas al 0,25% en la quinta semana. También disminuyeron significativamente las quejas relacionadas con síntomas comunes, como tos, secreción nasal, dolor abdominal, estreñimiento y diarrea. Por ejemplo, el estreñimiento pasó de tasas del 29,6% al 0% en los niños debilitados, y la diarrea desapareció en el grupo intermedio. En conjunto, estos resultados apuntan a la eficacia del consumo regular de Actimel® no solo para mejorar la salud general, sino también para reducir la incidencia y la gravedad de infecciones respiratorias y gastrointestinales<sup>(33)</sup>.

En un estudio llevado a cabo por Cobo Sanz *et al.* (2006) se investigó el efecto de la leche fermentada con *L. casei* CNCM I-1518 (Actimel®) en la reducción de infecciones respiratorias en 251 niños de 3 a 12 años<sup>(34)</sup>. Un total de 142 niños recibieron Actimel® y 109 un placebo. Aunque algunas diferencias no fueron estadísticamente significativas, se observaron tendencias favorables en el grupo de Actimel® en cuanto a la reducción de infecciones respiratorias. En particular, la duración de la enfermedad fue significativamente más corta en el grupo de Actimel®, con una mediana de 1 día frente a 2 días en el grupo placebo (sin significación estadística). En lo que respecta a las infecciones respiratorias bajas, como bronquitis y neumonía, la incidencia fue 32% en el grupo de Actimel® frente al 49% en el grupo placebo<sup>(34)</sup>.

Si bien no se encontraron diferencias significativas durante los 140 días que duró el estudio, el porcentaje de niños que acabaron sin haber tenido ningún síntoma o enfermedad fue algo mayor en el grupo de Actimel® (34%) en comparación con el grupo de placebo (30%). No se encontraron diferencias respecto al número de niños con absentismo escolar por enfermedad, aunque fue inferior entre los niños que recibieron Actimel® (37%) que entre los niños que recibieron placebo (45%)<sup>(34)</sup>.

Finalmente, en otro estudio llevado a cabo por Cobo Sanz *et al.* (2006) en niños con edades comprendidas entre los 3 y 8 años, se evidenció que el consumo de leche fermentada con

*L. casei* CNCM I-1518 (Actimel®) reducía la incidencia de infecciones leves<sup>(35)</sup>. El estado general de los niños intervenidos mejoró en casi el 34% de los casos ( $p < 0,0001$ ), además de mejorar la vitalidad global en un 23% de los individuos. Tras las 6 semanas posteriores a la intervención nutricional se observó una mejoría en el estado de salud en el 56% de los niños y de vitalidad global en el 53% de ellos.

### **Evidencias sobre el impacto en infecciones gastrointestinales**

El impacto de los productos lácteos fermentados con *L. casei* en la reducción de infecciones gastrointestinales ha sido objeto de diversos estudios. En el estudio de Merenstein *et al.* (2010) se investigó el efecto de un lácteo fermentado con la cepa *L. casei* CNCM I-1518 en niños de 3 a 6 años, tratando de determinar si el consumo de este probiótico podría reducir la incidencia de estas enfermedades en comparación con un grupo control<sup>(1)</sup>.

Los resultados mostraron que el grupo que consumió el producto fermentado experimentó una reducción del 24% en la incidencia de enfermedades gastrointestinales. Este hallazgo es consistente con estudios previos que sugieren que *L. casei* CNCM I-1518 tiene efectos positivos sobre la salud intestinal. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las infecciones respiratorias. Esto sugiere que el probiótico tuvo un impacto más favorable sobre las enfermedades gastrointestinales que sobre las respiratorias<sup>(1)</sup>.

El grupo que consumió el producto activo mostró una reducción del 24% en las ausencias escolares y de guardería. Además, no se reportaron cambios significativos en la reducción de actividades debido a enfermedades. En cuanto al uso de medicamentos, los participantes del grupo activo reportaron un menor uso de medicamentos, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>(1)</sup>.

Prodeus *et al.* (2016). evaluaron los efectos de un lácteo fermentado con *L. casei* CNCM I-1518 sobre las infecciones comunes, incluidas las gastrointestinales, en niños de 3 a 6 años<sup>(2)</sup>. Durante tres meses de consumo del producto activo, los niños mostraron una reducción significativa en la incidencia de rinofaringitis, apuntando un impacto positivo en las infecciones respiratorias.

El número de EICs observado en este estudio fue mucho menor al esperado, tanto en el grupo control como en activo. Esto podría haber influido en los resultados, ya que la baja incidencia redujo la capacidad del estudio para detectar efectos significativos. A pesar de que se observó una reducción en las infecciones respiratorias, los resultados sobre la duración de las infecciones o la ausencia escolar no mostraron diferencias notables entre los grupos<sup>(2)</sup>.

El lácteo fermentado con *L. casei* CNCM I-1518 fue bien tolerado por los niños, con una alta tasa de cumplimiento del 98% y muy pocos efectos adversos. Menos del 5% de los

niños experimentaron eventos adversos moderados a leves, sin diferencias significativas entre los grupos. En cuanto a la calidad de vida (según el cuestionario PedsQL), no hubo diferencias entre los grupos en las mediciones realizadas<sup>(2)</sup>.

### **Mecanismos de acción**

La eficacia en la prevención de infecciones respiratorias y trastornos gastrointestinales en la población pediátrica de *L. casei* CNCM I-1518 se asocia con varios mecanismos de acción. Estos mecanismos explicarían cómo este probiótico contribuye a la mejora de la salud en niños y la reducción de enfermedades infecciosas.

#### **A) Modulación de la respuesta inmune**

Se ha visto que *L. casei* CNCM I-1518 aumenta la producción de inmunoglobulina A (IgA) secretora, que juega un papel crucial en la defensa mucosal tanto en el tracto gastrointestinal como respiratorio. Este aumento en los niveles de IgA favorece una protección más eficaz contra patógenos. En el estudio realizado por Tormo Carnicer *et al.* los niños que consumieron leche fermentada con esta cepa experimentaron un aumento significativo en los niveles de IgA<sup>(22)</sup>. Este mecanismo mejora la respuesta inmune en las mucosas y contribuye a la prevención de infecciones.

#### **B) Fortalecimiento de la barrera intestinal**

*L. casei* CNCM I-1518 mejora la integridad de la barrera intestinal mediante el aumento de la expresión de proteínas de unión estrecha, como ZO-1. Este incremento en la expresión de proteínas clave reduce la permeabilidad intestinal y previene la translocación bacteriana, lo que impide que los patógenos accedan al torrente sanguíneo<sup>(36)</sup>.

#### **C) Modulación de la microbiota intestinal**

*L. casei* CNCM I-1518 también tiene la capacidad de alterar favorablemente la composición de la microbiota intestinal. Este probiótico aumenta la presencia de bacterias beneficiosas, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, mientras reduce la microbiota patógena.

El primer estudio realizado con *L. casei* CNCM I-1518, en 1998, liderado por el Dr. Guerin Danan que fue un estudio clínico aleatorizado y controlado con el objetivo de comparar los efectos del consumo de un yogur tradicional, una leche fermentada con los cultivos de yogur y *L. casei*, CNCM I-1518 y una leche gelificada no fermentada en la microbiota fecal de 39 lactantes sanos (10-18 meses) durante un mes. El consumo regular de leche fermentada con los cultivos de yogur y *L. casei* CNCM I-1518 aumentó significativamente el nivel de *Lactobacillus* en heces y disminuyó la actividad de enzimas fecales, potencialmente dañinas, que puede alterar la composición de la microbiota. Por lo tanto, el consumo de *L. casei* podría ser ventajoso para los lactantes tras el periodo de destete<sup>(37)</sup>.

#### D) Producción de moléculas antimicrobianas

*L. casei* CNCM I-1518 produce sustancias antimicrobianas, como bacteriocinas y ácidos orgánicos, que inhiben el crecimiento de patógenos gastrointestinales y respiratorios. Liévin-Le Moal y Servin (2014) describen cómo las cepas de *Lactobacillus*, incluido *L. casei* CNCM I-1518, secretan estas sustancias antimicrobianas que actúan directamente contra patógenos como *Escherichia coli* y rotavirus<sup>(38)</sup>. La producción de estas moléculas puede ser un mecanismo clave para reducir la carga de infecciones gastrointestinales y respiratorias en los niños.

#### E) Reducción de la inflamación

*L. casei* CNCM I-1518 también tiene un efecto antiinflamatorio, ya que puede disminuir la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , al mismo tiempo aumentar la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-10. Esto ayuda a reducir la inflamación en el tracto gastrointestinal y respiratorio, lo cual es esencial para una respuesta inmune equilibrada. Este mecanismo de modulación de la inflamación contribuye a la mejora de la salud intestinal y respiratoria<sup>(39)</sup>.

En conjunto, estos mecanismos de acción contribuyen significativamente a la reducción de infecciones respiratorias y gastrointestinales en niños. A través de la modulación del sistema inmunitario, el fortalecimiento de la barrera intestinal, la regulación de la microbiota, la producción de antimicrobianos y la reducción de la inflamación, *L. casei* CNCM I-1518 mejora la salud general de los niños y reduce la incidencia de enfermedades infecciosas.

### Salud digestiva y tolerancia alimentaria

#### Rol en la mejora de trastornos digestivos

Diversos estudios han evaluado los efectos de *L. casei* en el alivio de trastornos digestivos, especialmente en la prevención y tratamiento de la diarrea en niños<sup>(28,30-32)</sup>.

Pedone *et al.* (1999) llevaron a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego para evaluar el impacto del consumo de *L. casei* CNCM I-1518 en 287 niños de 1 a 36 meses que presentaban diarrea aguda<sup>(30)</sup>. En este ensayo los niños recibieron *L. casei* CNCM I-1518 o un placebo. La duración de la diarrea fue significativamente más corta en el grupo tratado con *Lactobacillus* en comparación con el grupo placebo (2,4 días frente a 3,3 días,  $p < 0,01$ ). Además, el número de deposiciones por día fue significativamente menor en el grupo tratado con *Lactobacillus* en el segundo día de tratamiento (3,5 vs. 4,8 deposiciones/día,  $p < 0,05$ ). Estos hallazgos sugieren que *L. casei* CNCM I-1518 puede ser eficaz no solo en la prevención, sino también en la reducción de la duración de los episodios de diarrea en niños.

Posteriormente, Pedone *et al.* (2000) evaluaron los efectos de *L. casei* CNCM I-1518 en la prevención de la diarrea

asociada a antibióticos en niños<sup>(28)</sup>. Este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo incluyó a 928 niños de entre 6 y 24 meses. Durante cuatro meses, los niños recibieron un suplemento diario de 100 g de yogur estándar o de leche fermentada con cultivos de yogur y *L. casei* ( $10^8$  cfu/ml). Los resultados mostraron que la incidencia de diarrea fue significativamente menor en el grupo que consumió la leche fermentada con *L. casei* (15,9%) en comparación con el grupo que tomó yogur tradicional (22%). Este estudio resalta el potencial de *L. casei* CNCM I-1518 en la prevención de diarrea inducida por antibióticos.

Agarwal *et al.* (2001) evaluaron los efectos de *L. casei* CNCM I-1518, Indian Dahi (yogur tradicional de la India) y yogur en el control de la diarrea en niños. Se efectuó un seguimiento de 150 niños, sin diferencias significativas en variables como edad, sexo, nivel educativo de los padres ni duración inicial de la diarrea. El principal resultado evaluado fue el tiempo necesario para controlar la diarrea. En los niños que recibieron *L. casei* CNCM I-1518, la diarrea se resolvió 0,6 días antes en aquellos que estaban ingresados (2,1 días de duración de la diarrea aguda en el grupo control y 1,5 días en el grupo Actimel®) y 0,5 días antes en los que recibieron atención en la comunidad (2,4 días de duración de la diarrea aguda en el grupo control y 1,9 días en el grupo Actimel®). El yogur tradicional Indian Dahi también redujo la duración de la diarrea, pero en menor medida (0,3 y 0,2 días, respectivamente). Este estudio sugiere que *L. casei* CNCM I-1518 es más efectivo que el yogur tradicional indio en la reducción de la duración de la diarrea, en un 28,6% (de 2,1 días el grupo control a 1,5 días el grupo Actimel®) probablemente debido a la actividad de *L. casei* CNCM I-1518, que se detectó en las muestras de heces de los niños tratados con este preparado<sup>(31,32)</sup>.

El mismo grupo de investigadores evaluó los efectos de *L. casei* CNCM I-1518 y el Indian Dahi en la reducción de la duración de la diarrea en 110 niños. Los episodios de diarrea variaron de 1 a 5 días, con un 43% de los casos resolviéndose en un solo día. Los niños hospitalizados que recibieron *L. casei* se recuperaron significativamente más rápido. En promedio, la diarrea se resolvió más rápido con *L. casei* que con Indian Dahi y se detectó *L. casei* en todas las muestras fecales de los niños tratados con este preparado. Este estudio señala que *L. casei* CNCM I-1518 es más eficaz que Indian Dahi en la reducción de la duración de la diarrea; según los autores, este probiótico tiene un efecto beneficioso adicional en la microbiota intestinal, al aumentar la presencia de lactobacilos y reducir enzimas dañinas como  $\beta$ -glucuronidasa<sup>(31,32)</sup>.

Sykora J *et al.* (2005). llevaron a cabo un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego para determinar la eficacia de la triple terapia suplementada con lácteo fermentado con *L. casei* CNCM I-1518 en la erradicación de *Helicobacter pylori* en 86 niños menores de 16 años durante 14 días<sup>(40)</sup>. Las tasas de erradicación de *H. pylori* fueron significativamente más altas en el grupo que

recibió la terapia triple estándar suplementada con el lácteo fermentado con *L. casei* CNCM I-1518 vs. el grupo control (análisis por intención de tratar [ITT]: 84,6% vs. 57,5% [p= 0,0045]<sup>(40)</sup>.

### **Evidencias sobre el impacto en trastornos alérgicos**

El impacto de los probióticos, especialmente las cepas de *L. casei* CNCM I-1518, en la salud de los niños con trastornos como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica ha sido objeto de diversos estudios<sup>(41)</sup>.

En un estudio llevado a cabo por Giovanni *et al.* (2007) se evaluaron los efectos del consumo prolongado de leche fermentada con *L. casei* CNCM I-1518 en niños preescolares con asma alérgica y/o rinitis<sup>(42)</sup>. Los niños que consumieron leche fermentada con *L. casei* experimentaron una reducción del 33% en los episodios anuales de rinitis en comparación con el grupo control, lo que sugiere que este probiótico podría tener un efecto positivo en la salud de los niños con rinitis alérgica. Los niños del grupo de intervención mostraron una disminución notable en el número de episodios de rinitis durante el segundo trimestre de la intervención, con una reducción de aproximadamente el 50% en comparación con el primer trimestre. Esto sugiere que los efectos de *L. casei* podrían no ser inmediatos, lo que indica que la mejora en el equilibrio microbiano intestinal y la modulación de la respuesta inmune pueden necesitar más tiempo para manifestarse en niños con condiciones alérgicas. En cuanto a la diarrea, no hubo diferencias significativas en la incidencia anual entre los grupos, pero los niños que consumieron el probiótico presentaron una duración de los episodios de diarrea más corta (1,0 días frente a 1,7 días en el grupo control)<sup>(42)</sup>.

En otro estudio Klewicka *et al.* (2011) se evaluó la suplementación dietética con *L. casei* CNCM I-1518 en niños con dermatitis atópica, encontrándose que esta cepa es capaz de modular el perfil de la microbiota intestinal, especialmente en cuanto a las poblaciones de *Bifidobacterium*, *Clostridium* y *Lactobacillus* sp.<sup>(3)</sup>. En este caso, la población de *Bifidobacterium* en los niños tratados con *L. casei* se estabilizó durante el tratamiento y solo disminuyó después de 5 meses. *Bifidobacterium* es considerado uno de los microorganismos más importantes para la salud, ya que promueve la modulación del sistema inmunitario. *Bifidobacterium* es capaz de adaptarse a las condiciones dentro del tracto gastrointestinal de los recién nacidos y sus actividades metabólicas fomentan la maduración y la formación de la biocenosis intestinal adecuada<sup>(3)</sup>.

Este estudio también encontró que la suplementación con *L. casei* CNCM I-1518 redujo la cantidad de *Clostridium* sp., lo cual es relevante, ya que puede actuar como un patógeno y está relacionado con la producción de toxinas. En niños con trastornos alérgicos, se ha observado que la población de *Bifidobacterium* disminuye mientras que la de *Clostridium* aumenta. La suplementación con *L. casei* CNCM

I-1518 afecta positivamente la población de *Bifidobacterium* y reduce las cantidades de *Clostridium*, lo que podría contribuir a una mejora clínica duradera en niños con AD. Sin embargo, los efectos de estas cepas en el tratamiento de la dermatitis atópica aún no están completamente establecidos y requieren más investigaciones para confirmar su rol en el manejo a largo plazo de esta condición<sup>(3)</sup>.

### **Promoción de la tolerancia inmunológica a alimentos potencialmente alergénicos**

Un estudio de Faure *et al.* (2001) mostró que la suplementación con *L. casei* CNCM I-1518 podría inducir tolerancia mucosal a la microbiota ambiental<sup>(43)</sup>. Los resultados sugirieron que la suplementación con este probiótico podría ayudar a la protección y regulación del sistema inmunitario en las mucosas intestinales, mejorando la capacidad del organismo para diferenciar entre agentes patógenos y sustancias no dañinas como los alimentos. Este tipo de respuesta de IgA es clave para el desarrollo de tolerancia a los alérgenos alimentarios.

A modo de resumen, en la Tabla 1 se detallan las principales características y resultados de los estudios analizados en población pediátrica, incluidos en esta revisión.

### **Seguridad del consumo de *L. casei* en niños**

La seguridad de la cepa *L. casei* CNCM I-1518 en la población pediátrica ha sido evaluada en varios estudios y metaanálisis, proporcionando una base sólida sobre su perfil de seguridad para el consumo en niños<sup>(44-46)</sup>.

Un metaanálisis realizado por King *et al.* (2014) evaluó la seguridad de diversas cepas de *Lactobacillus* en niños, concluyendo que *L. casei* CNCM I-1518 es segura para su uso en la población pediátrica<sup>(44)</sup>. En este análisis no se reportaron eventos adversos graves relacionados con su consumo, y los efectos secundarios menores, como distensión abdominal y flatulencia, fueron comparables a los observados en el grupo placebo. Esto sugiere que esta cepa probiótica es bien tolerada en niños, sin indicar riesgos significativos de efectos adversos.

En un análisis posterior, McFarland *et al.* (2018), se revisaron estudios sobre la seguridad de probióticos en niños, confirmando que esta cepa no está asociada con un aumento en la incidencia de efectos adversos<sup>(45)</sup>. Este estudio reforzó la idea de que la cepa es bien tolerada en la población pediátrica y no mostró diferencias significativas en la frecuencia de efectos secundarios entre los grupos tratados con probióticos y los grupos placebo.

Más recientemente, un metaanálisis de Poon *et al.* (2020) también concluyó que esta cepa de *L. casei* es segura y bien tolerada en niños, incluso en poblaciones pediátricas vulnerables<sup>(46)</sup>. Este análisis también destacó que la cepa no se asocia con infecciones invasivas ni con otros eventos adversos graves, lo que refuerza su perfil de seguridad, particularmente en niños con condiciones preexistentes o factores de riesgo.

**Tabla 1.** Resumen de los estudios de *L. casei* CNCM I-1518 en población infantil.

Autor	Diseño	Objetivo	Edad	N	Duración	País	Conclusión principal
Guerin-Danan C, 1998 <sup>(37)</sup>	Estudio clínico aleatorizado y controlado.	Comparar los efectos del consumo de un yogur tradicional, una leche fermentada con cultivos de yogur y <i>L. casei</i> , y una leche gelificada no fermentada en la microflora fecal de lactantes sanos.	10-18 meses	39	1 mes	Francia	Un consumo regular de Actimel® aumenta el nivel de <i>Lactobacillus</i> en heces y disminuye la actividad de enzimas fecales, potencialmente dañinas, que puede alterar la composición de la microflora. Por lo tanto, <b>el consumo de Actimel® podría ser ventajoso para los bebés tras el periodo de destete.</b>
Pedone CA, 1999 <sup>(30)</sup>	Estudio clínico aleatorizado y controlado.	Investigar el efecto potencial de una leche fermentada con cultivos de yogur y <i>L. casei</i> CNCM I-1518 sobre la diarrea aguda en niños de 6 meses a 3 años que asisten a guarderías (incidencia y recuperación).	6-36 meses	286	6 meses	Francia	El consumo de Actimel® durante 3 periodos de 1 mes <b>reduce la media de duración de la diarrea</b> en un período total de 6 meses en niños menores de 3 años.
Pedone CA, 2000 <sup>(28)</sup>	Ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego.	Determinar si la suplementación de niños sanos con leche fermentada mediante cultivos de yogur y <i>L. casei</i> CNCM I-1518 podría afectar la incidencia de diarrea aguda <i>vs.</i> yogur tradicional.	6-24 meses	928	4 meses	Francia	El consumo de Actimel® durante 3 meses <b>reduce la incidencia de diarrea en niños menores de 2 años.</b>
Agarwal KN, 2001 <sup>(31)</sup> Agarwal KN, 2002 <sup>(32)</sup>	Estudio clínico aleatorizado, comunitario y hospitalario.	Determinar el efecto de una leche fermentada por cultivos lácticos (incluido <i>L. casei</i> CNCM I-1518) en el control de diarrea en niños.	6-60 meses	150		India	En niños menores de 5 años el consumo de Actimel®, durante la fase aguda del episodio de diarrea, <b>reduce la duración media de la diarrea</b> en 0,6 días en comparación con el yogur tratado térmicamente.
Gorelov AV, 2003 <sup>(33)</sup>	Estudio clínico, multicéntrico e internacional en el que participaron 20 clínicas pediátricas de Moscú.	El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto del consumo sistemático del producto probiótico lácteo "Actimel®" en varios indicadores de salud en niños de 3 a 8 años.	3-8 años	400	6 semanas	Rusia	La ingesta regular de Actimel® ejerce un <b>efecto positivo sobre el estado general, la actividad y el apetito de los niños.</b> promoviendo una disminución en la tasa de morbilidad, incidencia de diarrea y estreñimiento.
Sykora J, 2005 <sup>(40)</sup>	Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego.	Determinar la eficacia de la triple terapia suplementada con lácteo fermentado con <i>L. casei</i> CNCM I-1518 en la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> en niños.	<16 años	86	14 días	República Checa	La suplementación con leche fermentada, que contiene probióticos vivos especiales <i>L. casei</i> CNCM I-1518, confiere un <b>beneficio terapéutico mejorado en la erradicación de <i>H. pylori</i></b> en niños con gastritis en triple terapia.
Cobo Sanz JM, 2006 <sup>(35)</sup>	Estudio abierto, prospectivo y multicéntrico de intervención nutricional.	El objetivo de este estudio es evaluar el impacto del consumo diario de leche fermentada con <i>L. casei</i> CNCM I-1518 en la salud del niño de entre 3 y 8 años de edad.	3-8 años	381	6 semanas	España	El consumo diario de leche fermentada con <i>L. casei</i> CNCM I-1518 en niños de entre 3 y 8 años de edad <b>reduce la incidencia de infecciones leves, el número de visitas al pediatra y el absentismo escolar por enfermedad.</b> Además, mejora la vitalidad y el estado global general de salud de los niños.

(Continúa)

**Tabla 1 (cont.).** Resumen de los estudios de *L. casei* CNCM I-1518 en población infantil.

Autor	Diseño	Objetivo	Edad	N	Duración	País	Conclusión principal
Cobo Sanz JM, 2006 <sup>(34)</sup>	Diseño paralelo, prospectivo, doble ciego y aleatorizado por clusters pragmáticos.	Analizar el efecto del consumo continuado de leche fermentada con <i>L. casei</i> CNCM I-1518 (Actimel <sup>®</sup> ) sobre la incidencia de los trastornos infecciosos comunes en niños.	3-12 años	251	20 semanas	España	El estudio pone de manifiesto una tendencia en la <b>reducción de la duración e incidencia de algunos procesos infecciosos</b> en aquellos niños/as que tomaron dos Actimel <sup>®</sup> diarios durante 20 semanas.
Tormo Carnicer R, 2006 <sup>(22)</sup>	Estudio experimental aleatorizado, prospectivo, con 2 grupos paralelos.	Estudiar las características de la flora microbiana intestinal de niños que recibieron en su dieta leche fermentada con <i>L. casei</i> y <i>S. thermophilus</i> y su repercusión en los valores de inmunoglobulinas secretoras.	1-3 años	35	12 semanas	España	El presente estudio aporta evidencia sobre la supervivencia de <i>L. casei</i> CNCM I-1518 en el tracto intestinal y su <b>efecto inmunoestimulante</b> en un incremento significativo de la IgA secretora.
Giovanni M, 2007 <sup>(42)</sup>	Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, doble ciego y controlado ensayo.	Examinar si el consumo prolongado de leche fermentada que contiene un <i>L. casei</i> específico puede mejorar el estado de salud de los niños en edad preescolar que padecen asma alérgica y/o rinitis.	2-5 años	187	12 meses	Italia	Mientras que el consumo prolongado de leche fermentada que contiene <i>L. casei</i> CNCM I-1518 puede <b>mejorar el estado de salud de los niños con rinitis alérgica</b> , no se encontró ningún efecto en niños asmáticos.
Pawłowska, 2007 <sup>(27)</sup>	Estudio clínico prospectivo, controlado y doble ciego.	El objetivo de este estudio fue especificar la influencia de la suplementación dietética con <i>L. casei</i> CNCM I-1518 sobre la actividad de las enzimas fecales ( $\beta$ -glucuronidasa, $\beta$ -glucosidasa y ureasa).	3-17 años	25 (tras trasplante hepático)	2 meses	Polonia	En pacientes inmunodeprimidos el consumo de <i>L. casei</i> CNCM I-1518 <b>disminuyó la actividad enzimática tóxica de las enzimas fecales</b> , un efecto beneficioso limitado al período de ingesta de los probióticos.
Merenstein D, 2010 <sup>(1)</sup>	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Evaluar si una bebida láctea fermentada con <i>L. casei</i> CNCM I-1518 podría reducir la incidencia de enfermedades infecciosas comunes (ECI) y el cambio de comportamiento debido a enfermedades en los niños.	3-6 años	638	90 días	EEUU	La ingesta diaria de una bebida láctea fermentada que contiene la cepa probiótica <i>L. casei</i> CNCM I-1518 resultó prometedora en la reducción de la incidencia general de las ECI, especialmente de las <b>infecciones gastrointestinales</b> . No hubo diferencias en cambios de comportamiento.
Klewicka E, 2011 <sup>(3)</sup>	Estudio clínico doble, aleatorizado y controlado con placebo.	Caracterización los cambios en la microbiota intestinal causada por suplementación dietética con <i>L. casei</i> CNCM I-1518 en lactantes con dermatitis atópica.	6-18 meses	40 (dermatitis atópica)	8 meses	Polonia	La suplementación con <i>L. casei</i> CNCM I-1518 <b>disminuyó significativamente el número de <i>Lactobacillus sp.</i> y <i>Clostridium sp.</i> en niños con dermatitis atópica</b> , sin afectar a otros grupos bacterianos.
Prodeus A, 2016 <sup>(2)</sup>	Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Investigar el efecto de un producto lácteo fermentado que contiene <i>L. casei</i> CNCM I-1518 sobre enfermedades infecciosas comunes (CID) respiratorias y gastrointestinales en niños que asisten a guarderías en Rusia.	3-6 años	599	4 meses	Rusia	No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de enfermedades infecciosas comunes entre los grupos durante el período de consumo del producto. Sin embargo, hubo una <b>incidencia significativamente menor de rinofaringitis</b> en los niños que consumieron el producto lácteo fermentado.

En cuanto a las dosis, los estudios incluidos en estos metaanálisis utilizaron diversas cantidades de *L. casei* CNCM I-1518. No se observaron diferencias significativas en términos de seguridad entre las dosis empleadas. Los efectos adversos reportados fueron, en su mayoría, leves y transitorios, y no hubo evidencia que sugiriera un aumento en la incidencia de efectos graves. Esto indica que la seguridad de esta cepa no está vinculada a la dosis administrada.

En resumen, el uso de *L. casei* CNCM I-1518 no se ha relacionado con un aumento significativo en la incidencia de eventos adversos graves, y los efectos secundarios reportados han sido generalmente leves, lo que hace que esta cepa sea una opción segura para el consumo infantil.

## Conclusiones

La revisión de las principales evidencias derivadas de múltiples estudios científicos destacan la relevancia de *Lactocaseibacillus paracasei* subsp. *Paracasei* CNCM I-1518 (anteriormente *L. casei* DN-114 001) como una cepa probiótica eficaz en la promoción de la salud infantil. Entre los hallazgos más importantes se encuentran:

1. Prevención de infecciones comunes: *L. casei* CNCM I-1518 contribuye significativamente a la reducción de la incidencia y duración de infecciones respiratorias y gastrointestinales en niños.
2. Beneficios sobre la microbiota intestinal: *L. casei* CNCM I-1518 promueve un equilibrio saludable en la microbiota intestinal al favorecer el crecimiento de bacterias beneficiosas y limitar la proliferación de microorganismos patógenos. Estos cambios positivos se traducen en una mejor digestión, mayor absorción de nutrientes y una menor incidencia de disbiosis.
3. Aplicaciones en patologías específicas: La evidencia respalda el uso de *L. casei* CNCM I-1518 en la prevención y manejo de diarrea aguda, diarrea asociada a antibióticos y trastornos relacionados con la inmunidad, como dermatitis atópica y alergias.
4. Perfil de seguridad: Los estudios revisados confirman que *L. casei* CNCM I-1518 es segura para su uso en población pediátrica, sin eventos adversos significativos.

En definitiva, *Lactocaseibacillus paracasei* subsp. *Paracasei* CNCM I-1518 se posiciona como una intervención nutricional eficaz y segura, con un impacto positivo en la salud infantil y un potencial significativo para la prevención de enfermedades infecciosas comunes y el fortalecimiento del sistema inmunitario en edades tempranas de la vida.

## Bibliografía

1. Merenstein D, Murphy M, Fokar A, Hernandez RK, Park H, Nsouli H, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: The DRINK study A

patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. Eur J Clin Nutr [Internet]. 2010; 64(7): 669-77.

2. Prodeus A, Niborski V, Schrezenmeir J, Gorelov A, Shcherbina A, Romyantsev A. Fermented milk consumption and common infections in children attending day-care centers: A randomized trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 63(5): 534-43.
3. Klewicka E, Cukrowska B, Libudzisz Z, Ślizewska K, Moryl I. Changes in gut microbiota in children with atopic dermatitis administered the bacteria *Lactobacillus casei* DN-114001. Polish J Microbiol. 2011; 60(4): 329-33.
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.
5. Williams NT. Probiotics. Am J Heal Pharm. 2010; 67(6): 449-58.
6. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, Eliakim R, Gangl A, Garisch J et al; World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. WGO; 2023.
7. Grupo de Trabajo de Diarrea Aguda en la Infancia de la Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SIAMPyP). Evidencia científica sobre el empleo de probióticos en la diarrea aguda infantil. An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2021; 2(1): 1-3.
8. Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPyP). Disponible en: <https://semipyp.es>
9. Douillard FP, Ribbera A, Järvinen HM, Kant R, Pietilä TE, Randazzo C, et al. Comparative genomic and functional analysis of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus rhamnosus* strains marketed as probiotics. Appl Environ Microbiol. 2013; 79(6): 1923-33.
10. Oozeer R, Goupil-Feuillerat N, Alpert CA, Van de Guchte M, Anba J, Mengaud J, et al. *Lactobacillus casei* is able to survive and initiate protein synthesis during its transit in the digestive tract of human flora-associated mice. Appl Environ Microbiol. 2002; 68(7): 3570-4.
11. Licandro-Seraut H, Scornec H, Pédrón T, Cavin JF, Sansonetti PJ. Functional genomics of *Lactobacillus casei* establishment in the gut. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111(30): 3101-9.
12. Zotta T, Ricciardi A, Ianniello RG, Parente E, Reale A, Rossi F, et al. Assessment of aerobic and respiratory growth in the *Lactobacillus casei* group. PLoS One. 2014; 9(6): e99189.
13. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc Biol Sci. 2015; 282(1821): 20143085.
14. Agarwal S, Busse PJ. Innate and adaptive immunosenescence. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 104(3): 183-90.
15. Seoane Reula E. Fisiología y desarrollo de la inmunidad. En: García García JJ, Cruz Martínez O, Mintegi Raso S, Moreno Villares JM (directores). M.Cruz Manual de Pediatría. Madrid: Ergon; 2021. p. 295-7.
16. Rellán Rodríguez S, García de Ribera C y Aragón García M. El recién nacido prematuro. [Internet]. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8\\_1.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf)
17. Moreno Villares JM, Collado MC, Larqué E, LeisTrabazoR, SaenzDe PipaónM MAL. Los primeros mil días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. Nutr Hosp. 2019; 36: 218-32.
18. Redondo N, Nova E, Gomez-Martínez S, Díaz-Prieto LE, Marcos A. Diet, nutrition and the immune system. Encycl Food Secur Sustain. 2018; 250-5.
19. Maldonado Galdeano c, Lemme Dumit JM, Vélez EM, Perdígón G. Sistema inmune de las mucosas. Influencia bacteriana en la activación y homeostasis intestinal. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margolles A (editores). Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2016. p. 133-40.
20. Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. Annu Rev Immunol. 2010; 28: 623-67.

21. Ortiz-Andrellucchi A, Sánchez-Villegas A, Rodríguez-Gallego C, Lemes A, Molero T, Soria A, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* DN114001 in lactating mothers and their children. *Br J Nutr*. 2008; 100(4): 834-45.
22. Tormo Carnicer R, Infante Piña D, Roselló Mayans E BCR. Efecto de la ingesta de leche fermentada con *Lactobacillus casei* DN-114 001 sobre la flora intestinal. *An Pediatr*. 2006; 65(5): 448-53.
23. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The human microbiome and child growth – First 1000 days and beyond. *Trends Microbiol*. 2019; 27(2): 131-47.
24. Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. The role of microbiota in infant health: From early life to adulthood. *Front Immunol*. 2021; 12: 1-21.
25. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(26): 11971-5.
26. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2016; 486(7402): 222-7.
27. Pawłowska J, Klewicka E, Czubkowski P, Motyl I, Jankowska I, Libudzisz Z, et al. Effect of *Lactobacillus casei* DN-114001 application on the activity of fecal enzymes in children after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007; 39(10): 3219-21.
28. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF RP. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pr*. 2000; Nov; 54(9): 568-71.
29. Wang C, Nagata S, Asahara T, Yuki N, Matsuda K, Tsuji H, et al. Intestinal microbiota profiles of healthy pre-school and school-age children and effects of probiotic supplementation. *Ann Nutr Metab*. 2015; 67(4): 257-66.
30. Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER, Bouley CF RP. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres. *Int J Clin Pract*. 1999; 53(3): 179-84.
31. Agarwal K, Bhasin S, Faridi M, Mathur M GS. *Lactobacillus casei* in the control of acute diarrhea - A pilot study. *Indian Pediatr*. 2001; 38(8): 905-10.
32. Agarwal KN, Bhasin SK. Feasibility studies to control acute diarrhoea in children by feeding fermented milk preparations Actimel and Indian Dahi. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56: S56-9.
33. Gorelov AV, Usenko DV. La influencia del producto probiótico "Actimel" en la salud de los niños. *Cuest Pediatr Mod*. 2003; 2(4): 87-90.
34. Cobo Sanz JM, Mateos JA, Muñoz Conejo A. Efecto de *Lactobacillus casei* sobre la incidencia de procesos infecciosos en niños/as. *Nutr Hosp*. 2006; 21(4): 547-51.
35. Cobo Sanz JM, Corominola H MGJ. Impacto del consumo de leche fermentada con *Lactobacillus casei* DN-114 001 sobre la salud de niños entre los 3 y 8 años de edad. *Nutr clínica y dietética Hosp*. 2006; 26(5): 21-7.
36. Eun CS, Kim YS, Han DS, Choi JH, Lee AR, Park YK. *Lactobacillus casei* prevents impaired barrier function in intestinal epithelial cells. *Apmis*. 2011; 119(1): 49-56.
37. Guerin-Danan C, Chabanet C, Pedone C, Popot F, Vaissade P, Bouley C, et al. Milk fermented with yogurt cultures and *Lactobacillus casei* compared with yogurt and gelled milk: Influence on intestinal microflora in healthy infants. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67(1): 111-7.
38. Liévin-Le Moal V, Servin AL. Anti-infective activities of *Lactobacillus* strains in the human intestinal microbiota: From probiotics to gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agents. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(2): 167-99.
39. Zakostelska Z, Kverka M, Klimesova K, Rossmann P, Mrazek J, Kopecny J, et al. Lysate of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 ameliorates colitis by strengthening the gut barrier function and changing the gut microenvironment. *PLoS One*. 2011; 6(11): e27961.
40. Sykora J, Valeckova K, Amlerova J SK. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children. A prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39(8): 692-8.
41. Seoane-Reula ME, Zambrano-Ibarra G, Álvarez Calatayud G. Prevención y tratamiento de las enfermedades alérgicas. En: Álvarez Calatayud G, Guarner Aguilar F (editores). *Microbiota, probióticos, y prebióticos: Evidencia científica*. Madrid: Ergon; 2022. p. 407-12.
42. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, Salvini F, Ruscitto A, Zuccotti GV, et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res*. 2007; 62(2): 215-20.
43. Faure GC, Morisset M, Gobert B, Guérin C, Pedone C, Bouley C, et al. Specific IgA to lactic acid bacteria in feces of children consuming milk fermented by yoghurt symbiosis and *Lactobacillus casei* (Danone Strain DN 114 001). *Adv Exp Med Biol*. 2001; 501: 385-9.
44. King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014; 112(1): 41-54.
45. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 7(5): 124.
46. Poon T, Juana J, Noori D, Jeansen S, Pierucci-Lagha A, Musa-Veloso K. Effects of a fermented dairy drink containing *Lactocaseibacillus paracasei* subsp. *paracasei* CNCM I-1518 (*Lactobacillus casei* CNCM I-1518) and the standard yogurt cultures on the incidence, duration, and severity of common infectious diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2020; 12(11): 3443.

# Microbiota y microbioma. Modulación con el empleo de probióticos y prebióticos

Susana Delgado Palacio

Grupo MicroHealth. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Correspondencia: sdelgado@ipla.csic.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):16-17

## Resumen

La microbiota humana hace referencia al conjunto de microorganismos, incluyendo bacterias, virus, protozoos y hongos, que cohabitan en simbiosis en diferentes localizaciones del cuerpo humano, con grupos de especies estables y otras variables. Esta relación de simbiosis permite un mutuo beneficio, pues el cuerpo humano hace de hospedador mientras que la microbiota nos provee de nutrientes esenciales, hace aprovechamiento de componentes de la dieta no digeribles, compite contra posibles infecciones por patógenos y promueve la inmunidad. Teniendo pues la microbiota una relación de mutualismo con el hospedador.

El concepto de microbioma es más amplio e incluye la microbiota, sus genomas y las condiciones del ambiente circundante o ecosistema particular donde se encuentra. Las técnicas de secuenciación de alto rendimiento (metagenómica) han permitido detectar la presencia en el cuerpo humano de cientos de especies microbianas diferentes, y estimar que, en su conjunto, alberga más genes microbianos que humanos. De los distintos microambientes específicos del cuerpo (piel, vagina, sistema respiratorio, etc.), el tracto gastrointestinal es el más estudiado, en concreto la microbiota intestinal, por la facilidad de su estudio a través de las heces. La microbiota intestinal constituye más del 70% de los microorganismos de nuestro cuerpo, alcanzando mayores niveles y diversidad que cualquier otra localización y con un gran número de funciones que influyen en la fisiología del hospedador.

La microbiota se encuentra en un equilibrio dinámico, y cambios o alteraciones, tanto a nivel composicional, en la distribución o en la funcionalidad, que afecten a la homeostasis del hospedador se consideran disbiosis, cuya duración

en el tiempo (por ejemplo tras la toma de antibióticos) y la capacidad de resiliencia de la propia microbiota serán determinantes para su recuperación. En los últimos tiempos se han descrito asociaciones entre disbiosis microbianas y más de un centenar de enfermedades en humanos, aunque en muchos casos aún es necesario confirmar si éstas son la causa o la consecuencia de la patología.

La modulación de la microbiota mediante el empleo de probióticos y prebióticos no es algo nuevo, aunque las investigaciones para preservar y enriquecer la microbiota han ido en aumento en los últimos años con novedosas aplicaciones como la transferencia fecal. El interés científico por el uso de determinadas bacterias como agente protectores y moduladores de la microbiota intestinal tiene ya su historia y recorrido. Así, Henry Tissier demostró ya a principios del siglo XX los efectos clínicos derivados de la administración de bifidobacterias a niños con infecciones intestinales. Por su parte, también en esta época, Metchnikoff postuló que las bacterias lácticas del yogurt contribuían al mantenimiento de la salud.

El término probiótico (que hace referencia a “favor de vida”) ha ido cambiando a lo largo de los años. La definición actual dice que los probióticos son “microorganismos vivos que cuando se administran en la cantidad adecuada, confieren un efecto beneficioso en la salud del hospedador”. Hay dos géneros principales que se han venido usando tradicionalmente como probióticos en humanos, que son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Tras su consumo, a nivel intestinal, estos microorganismos interactúan tanto con el hospedador como con la microbiota autóctona ya establecida. A nivel intestinal, los probióticos pueden interactuar con la microbiota residente a través de diferentes procesos, como la competencia

por nutrientes y sitios de unión al epitelio, la producción de compuestos antimicrobianos o el establecimiento de relaciones de alimentación cruzada. En cuanto al hospedador, los probióticos pueden interactuar directamente con la células intestinales e inmunitarias a nivel local, pero también a nivel sistémico por medio de la producción de metabolitos que pueden afectar al sistema inmunitario, endocrino y nervioso.

Tradicionalmente el principal vehículo de administración de los probióticos han sido los productos lácteos fermentados, especialmente yogures y leches fermentadas. Si bien la investigación y el desarrollo comercial han progresado en los últimos años. También ha aumentado de manera significativa la demanda por los consumidores, y hoy en día existe en el mercado un amplia y variada oferta de probióticos. Es necesario decir que las características de probiósis no son propiedades generales asociadas a un género o a una especie microbiana, si no que suelen ser privativas de cada cepa en particular. La identificación de un probiótico a nivel de cepa es un requisito esencial para su comercialización. Además, la evaluación de la funcionalidad de los probióticos requiere la verificación de su eficacia en ensayos en humanos. Las recomendaciones para la evaluación del carácter probiótico de cepas microbianas y los requerimientos necesarios para que un producto se le pueda denominar probiótico fueron ya propuestas en 2002 por un grupo de trabajo conjunto de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los efectos beneficiosos de probióticos con mayor evidencia científica para afecciones en humanos son la mejora de la intolerancia a la lactosa y la reducción de los episodios diarreicos por infecciones. Entre las cepas más conocidas e investigadas están *Lactobacillus rhamnosus* GG o *Bifidobacterium breve* Bb12, entre otras. Más recientemente ha surgido el término de “probióticos de nueva generación” para hacer referencia a microorganismos concretos de la microbiota endógena que se ha verificado que tiene un papel relevante para la salud (como el caso de *Faecalibacterium prausnitzii*), pero cuyos requerimientos para su producción a nivel indus-

trial y estabilización/viabilidad dificultan su comercialización. Además, estas nuevas especies no tienen un histórico tradicional de uso y reconocido el estatus “GRAS” (Generally recognized as safe) de la FDA (Food and Drug Administration). En el caso de Europa es el estatus “QPS” de Presunción Cualificada de Seguridad que reconoce la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).

El concepto de prebiótico es el que más ha ido cambiando en el tiempo. Inicialmente los prebióticos se definían como “ingredientes alimentarios no digeribles que afectan de forma beneficiosa al hospedador al estimular el crecimiento selectivo y la actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon”. Esta definición fue cambiando a lo largo del tiempo. En el año 2017 la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) propuso definir un prebiótico como: un sustrato que es selectivamente utilizado por la microbiota del organismo, otorgando un beneficio en la salud del individuo. Esta última definición amplía el concepto de prebiótico, ya que no incluye solo carbohidratos sino también otras sustancias como por ejemplo los polifenoles. Si bien es necesario decir que los prebióticos con mas evidencia científica son carbohidratos como la inulina, fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS), lactulosa y oligosacáridos de la leche materna (HMOs). A pesar de los numerosos estudios de investigación básica y clínica sobre compuestos prebióticos, pocas alegaciones de salud han sido aprobadas por la EFSA, entre ellas la reducción del tránsito intestinal por la lactulosa o el incremento de las deposiciones fecales por la inulina. No obstante, se sabe que el consumo de fibra prebiótica en la dieta de forma adecuada favorece el mantenimiento de una microbiota intestinal diversa y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), metabolitos microbianos que actúan como mediadores clave con las células del hospedador.

Está claro que, al igual que en los últimos años, se seguirá avanzando en este campo a nivel científico para conocer los mecanismos y hacer las mejores propuestas para la modulación de la microbiota intestinal de cara a mejorar la salud humana, sabiendo que aún queda camino por recorrer.

# Dietas que mejoran la calidad de la microbiota y dietas que la empeoran

Rosaura Leis<sup>1-4</sup>, Anabel Romero-Agrelo<sup>1,2</sup>, Isabel Izquierdo-López<sup>1,2</sup>,  
Lucía Rivas-Rodríguez<sup>1,2</sup>, Rocío Vázquez-Cobela<sup>1-4</sup>, Rosaura Picáns Leis<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. <sup>2</sup>Grupo de Investigación c-22 Nutrición Pediátrica. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Santiago de Compostela. <sup>3</sup>Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia. GALINUT. Universidad de Santiago de Compostela. <sup>4</sup>Consortio CIBER. Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CiberObn). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Neonatología. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS). RICORS-SAMID-CIBERER. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.

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

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):18-21

## Introducción

Numerosos factores pueden influir sobre la composición y función de la microbiota intestinal, incluyendo la edad, actividad física, geografía, estrés, ingesta de antibióticos, hábitos tóxicos, así como la dieta<sup>(1)</sup>. Esta última parece jugar un papel esencial ya desde el nacimiento, observándose que los recién nacidos alimentados con lactancia materna exclusiva muestran mayor prevalencia de microorganismos beneficiosos como las bifidobacterias, en comparación con niños alimentados con fórmula. Posteriormente, la introducción de la alimentación complementaria y más tarde la retirada de la lactancia, suponen cambios fundamentales en la microbiota, llegando a ser dominantes los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, que supondrán el 90% de la composición microbiana intestinal en la vida adulta. Alrededor de los 3 años, la microbiota es similar a la del adulto<sup>(2)</sup>. En relación con la normalidad de la microbiota, debemos tener presente que es difícil establecer qué es una microbiota normal o eubiótica, aunque sí sabemos que esta se asocia al aumento de la diversidad y de especies clave<sup>(1)</sup>. Así, se ha establecido la ratio *Firmicutes/Bacteroides* para evaluar el equilibrio de la microbiota intestinal<sup>(3)</sup>, caracterizada por la abundancia de especies con relación simbiótica con el hospedador (eubiosis)<sup>(2)</sup>.

La microbiota intestinal contribuye al metabolismo energético y de nutrientes mediante procesos como la síntesis de vitaminas y aminoácidos esenciales, además de

la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butirato, acetato y propionato<sup>(1,3)</sup>. También ejerce otras funciones como la prevención de la colonización por microorganismos patógenos y la estimulación del sistema inmune<sup>(3)</sup>. Sin embargo, cuando se produce una perturbación en su composición, distribución o función, lo denominamos disbiosis<sup>(1)</sup>, frecuentemente presente en múltiples enfermedades<sup>(2)</sup>. Hoy hay más de 300 patologías que se asocian a disbiosis intestinal.

Por lo tanto, la dieta puede modular la microbiota a través de los macro y micronutrientes utilizados como sustratos metabólicos por estos microorganismos. Al mismo tiempo, estos pueden influir en nuestra salud a través de respuestas fisiológicas favorables o desfavorables a los alimentos que consumimos.

## Dietas beneficiosas para la microbiota intestinal

En las últimas décadas estamos siendo testigos de la sustitución de nuestras dietas tradicionales y bioactivas, como la Atlántica y la Mediterránea, por otras menos saludables. Esta occidentalización de la alimentación tienen consecuencias negativas en la diversidad microbiana<sup>(4)</sup>. Las poblaciones agrarias tradicionalmente consumidoras de dietas ricas en fruta, vegetales y tubérculos fibrosos, muestran mayores concentraciones de bacterias degradadoras de fibra, como *Prevotella*, *Lachnospira*, *Treponema*, *Xylanibacter*, *Bifidobacteria* y *Lacto-*

*bacilli*, que producen metabolitos que regulan la inflamación y la integridad de la barrera intestinal<sup>(4,5)</sup>. Por otro lado, estos alimentos también contienen polifenoles, que pueden ejercer efectos beneficiosos sobre la microbiota. El 90-95% de estos llegan al colon sin ser absorbidos, donde son metabolizados por la microbiota, produciendo compuestos fenólicos de bajo peso molecular disponibles para ser absorbidos. Estos, a largo plazo, pueden alterar la microbiota intestinal, fomentando un entorno microbiano favorable y modificando la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*<sup>(5)</sup>. Así, parece que las dietas ricas en hidratos de carbono complejos deberían tener un impacto beneficioso sobre la microbiota intestinal. En este sentido, la popular dieta MAC (carbohidratos accesibles para la microbiota), promueve el consumo de carbohidratos que se escapan de la digestión, pero que pueden ser metabolizados por la microbiota, además de aquellos producidos por el hospedador o por los propios microorganismos. Estos pueden ser de origen vegetal o animal, siendo utilizados por la microbiota como fuente de energía y produciéndose AGCC con sus consecuentes efectos positivos<sup>(6)</sup>.

De acuerdo con la evidencia actual, se debe priorizar la introducción de alimentos vegetales variados en cantidad, más que la exclusión de alimentos de origen animal, ya que la diversidad de la dieta parece favorecer la estabilidad de la microbiota. Así, tanto la Dieta Atlántica como la Mediterránea han demostrado numerosos beneficios en la salud, al disminuir el riesgo de mortalidad y de enfermedades crónicas no transmisibles<sup>(2)</sup>. En este sentido, la especie *Akkermansia*, que coloniza la mucosa intestinal, parece ser un indicador de salud tanto en ratones como en humanos<sup>(7)</sup>. En un estudio en el que se llevó a cabo una intervención con una dieta similar a la Mediterránea durante 8 semanas, los autores observaron un incremento de *Intestinimonas butyriciproducens* y *Akkermansia muciniphila*, junto a mayores concentraciones del ácido butírico, que se asociaban a una mejora de la respuesta a la glucosa y la insulina<sup>(8)</sup>. En otro ensayo clínico<sup>(9)</sup> se intervino bien con cebada o con arroz a 210 personas con hipercolesterolemia durante 45 días. El consumo de avena resultó en una reducción significativa de triglicéridos y LDL-c, presumiblemente causado por el aumento de *Akkermansia muciniphila* y *Roseburia*, a través de un incremento en las concentraciones de acetato y propionato. Así, *Akkermansia* contribuye a la regulación de la glucosa sanguínea, lo que podría explicar su asociación negativa con la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en humanos. Además, la abundancia de *A. muciniphila* se relaciona negativamente con la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y obesidad en humanos<sup>(7)</sup>.

### **Dietas no beneficiosas para la microbiota**

Las dietas de exclusión se han puesto de moda en los últimos años, gracias a su difusión por medios de comunicación y/o redes sociales, utilizando información falsa o basada en evidencia científica limitada. Así, estamos viendo como

cada vez es más frecuente que personas de nuestro entorno eliminen alimentos fundamentales de una dieta saludable, bajo el falso criterio de que son dañinos para el organismo. Esto puede tener importantes consecuencias negativas para la salud y el bienestar, puesto que, como se ha descrito, los alimentos tienen influencia sobre nuestra microbiota, y esta a su vez sobre nuestra salud. Por lo tanto, las dietas de exclusión deben ser siempre prescritas y supervisadas por personal sanitario, solo en aquellas personas en las que estén indicadas por la patología que padezcan o los requerimientos nutricionales específicos que precisen.

### **Dieta sin lactosa**

La microbiota tiene un papel fundamental en la intolerancia (IL) y la malabsorción a la lactosa (ML). Cuando la lactosa no se hidroliza adecuadamente en el intestino delgado como consecuencia de una deficiencia de lactasa, y por tanto no es absorbida, se altera la presión osmótica intestinal y la lactosa alcanza el colon. En el colon es fermentada por la microbiota intestinal, produciéndose hidrógeno, metano y otros gases, que causan distensión y dolor abdominal<sup>(10)</sup>. La IL ha sido asociada a bacterias intestinales fermentadoras de lactosa como por ejemplo *Bifidobacterium*. La habilidad de estas para metabolizar este azúcar influencia la cantidad de lactosa y sus metabolitos presentes en el intestino, contribuyendo a los síntomas<sup>(11)</sup>. En un reciente estudio<sup>(12)</sup> se observó un aumento de la abundancia de *Bifidobacterium* en los individuos con IL, que además estaba positivamente correlacionada con la ingesta de lácteos. En este grupo también se mostró una relación entre la abundancia de *Bifidobacterium* y las molestias, específicamente de dolor abdominal e hinchazón, concluyendo que los metabolitos resultantes de la fermentación de la lactosa por parte de estas bacterias podrían estar asociados con los síntomas en la IL<sup>(12)</sup>. En cuanto a esto, una revisión sistemática<sup>(13)</sup> de ensayos clínicos controlados que utilizaban suplementación con prebióticos y probióticos en la ML o IL, pone en evidencia los efectos beneficiosos del uso de probióticos, observándose una mejora tanto en el test de hidrógeno espirado (BTH) como en la reducción de la sintomatología. En línea con esto, los yogures con al menos 10<sup>8</sup> UFC (mayoría de los yogures comerciales) de *S. thermophilus* y *L. bulgaricus*, utilizados para incubar la leche, y que participan tanto en la hidrólisis de lactosa durante la fermentación como después de la ingesta, mejoran su digestión en individuos con intolerancia<sup>(10)</sup>.

### **Dieta sin gluten**

La enfermedad celiaca (EC) es una patología crónica autoinmune que afecta al intestino delgado, desencadenada por el consumo de alimentos que contienen gluten en personas genéticamente predispuestas<sup>(14)</sup>. Los pacientes con EC muestran una microbiota caracterizada por un número mayor de bacterias totales y una ratio más baja de bacterias

beneficiosas frente a las no favorables. De acuerdo a una revisión sistemática<sup>(15)</sup> llevada a cabo para estudiar cómo una dieta sin gluten (DSG) afectaba a la composición microbiana en individuos con CE y sin CE, se observó que *Firmicutes* y *Bacteroides* eran significativamente más abundantes en la microbiota de pacientes asintomáticos, mientras las *Proteobacteria*, *Acinetobacter* y *Neisseria* eran más comunes entre los pacientes con síntomas gastrointestinales. Además, en aquellos pacientes bajo una DSG se observaba mayor abundancia de *Bacteroides* y *Firmicutes* en comparación a los que no seguían esta dieta. Por otro lado, *Neisseria* y *Proteobacteria*, que parecen asociarse a síntomas más severos eran menos abundantes entre pacientes con DSG. *Bifidobacterium* tenía una presencia menos abundante en el grupo de pacientes con EC bajo DSG que en los otros grupos, lo que podría significar que incluso una estricta adherencia a DSG a largo plazo podría no ser suficiente para restaurar completamente la composición microbiana. En este caso, la administración de probióticos junto con la DSG podría ayudar a mejorar la función de barrera intestinal por la modulación inmunitaria y de la microbiota<sup>(16)</sup>. También el género *Bacteroides* era más abundante en el grupo de EC con DSG, lo que parece tener efectos favorables, al estar relacionados con la protección contra microorganismos patógenos y con el suministro de nutrientes para la microbiota comensal. En general, la DSG se asociaba a mayor abundancia de bacterias favorables y una presencia menor de bacterias patógenas asociadas al empeoramiento de los síntomas<sup>(15)</sup>. Similares conclusiones se obtuvieron en una revisión<sup>(14)</sup> donde la DSG en pacientes con EC tenía un efecto positivo sobre los síntomas gastrointestinales. En esta, la DSG también afectaba la riqueza bacteriana y a la composición de la microbiota intestinal de manera diferente en sujetos con y sin EC. En los participantes sin EC, la DSG causaba la disminución de especies beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, posiblemente debido a la reducción de polisacáridos, sustrato para la microbiota intestinal, en favor de patógenos oportunistas, como *Enterobacteriaceae* y *Escherichia coli*.

Los probióticos basados en bacterias ácido lácticas podrían ayudar a suprimir las complicaciones de la enfermedad en individuos sin tratar, ya que estos microorganismos podrían actuar degradando los péptidos inmunotóxicos del gluten, es decir, creando una tolerancia al gluten. Además, los AGCC producidos por las bacterias lácticas tienen potencial antiinflamatorio y capacidad de restauración de la función barrera y de la mucosa intestinal<sup>(16)</sup>.

### Dieta baja en FODMAPs

Los FODMAPs (oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles) hacen referencia a un grupo de carbohidratos de cadena corta que son absorbidos lentamente en el intestino delgado, o que no pueden ser digeridos por la falta o inactividad de hidrolasas<sup>(17)</sup>. Estos

azúcares no digeridos causan un efecto osmótico atrayendo agua al intestino delgado y, cuando llegan al colon, son fermentados por la microbiota, produciéndose una acumulación de gases como hidrógeno y metano, aumentando el volumen intestinal y causando dolor<sup>(18)</sup>, así como AGCC que inducen hipersensibilidad visceral<sup>(4)</sup>. Por ello, la dieta baja en FODMAPs ha sido establecida como un pilar importante en el tratamiento de numerosas patologías como el síndrome del intestino irritable (SII), la EII, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO), sensibilidad al gluten no celíaco (SGNC) o la EC<sup>(18)</sup>. Por otro lado, muchos carbohidratos de este grupo tienen acciones prebióticas. Los fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS), xilooligosacáridos (XOS), polioles y posiblemente la fructosa estimulan selectivamente el crecimiento de tipos específicos de bacterias como *Bifidobacteria*, *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii*, que se consideran beneficiosas para la salud<sup>(17)</sup>. De hecho, la evidencia disponible destaca precisamente la reducción de la abundancia relativa de *Bifidobacterium*, probablemente causada por la disminución de la ingesta de prebióticos, por lo que seguir una dieta estricta baja en FODMAPs podría tener efectos negativos<sup>(11)</sup>.

Teniendo en cuenta estos factores, la adición de probióticos para modular la microbiota, en conjunción con esta dieta, podría ser una posible solución para mejorar la respuesta al tratamiento, previniendo los efectos indeseables de una dieta baja en FODMAPs en el microbioma intestinal<sup>(4)</sup>.

### Dieta cetogénica

La dieta cetogénica (DC), se caracteriza por una composición de macronutrientes baja en carbohidratos, alta en grasa y adecuada en proteínas. Esta tiene capacidad de inducir un estado de cetosis fisiológica, lo que supone una producción hepática de cetonas superior a la normal. Durante la DC, la disminución de los niveles sanguíneos de glucosa promueve la gluconeogénesis hepática y la lipólisis en el tejido adiposo para obtener glucosa y ácidos grasos para la producción de energía, provocando la limitación de oxalacetato que es desviado para producir cetonas como fuente de energía alternativa a través de la cetogénesis<sup>(19)</sup>.

En una revisión sistemática llevada a cabo en 2022<sup>(19)</sup> se observó que esta dieta en humanos afectaba a la abundancia de algunas bacterias y consecuentemente a sus metabolitos. Concretamente evidenció una reducción en *Bifidobacterium*, que metaboliza estrictamente carbohidratos no digeribles como fuente de energía. Así mismo, miembros de *Firmicutes* productores de butirato como *Eubacterium rectale*, *Roseburia* y *Faecalibacterium prausnitzii*, también redujeron su presencia de forma concomitante. Además, los autores sugieren que estas alteraciones microbianas que disminuyen la producción de butirato pueden ser perjudiciales para la salud del colon y aumentar el riesgo de enfermedades colónicas.

Por otro lado, las dietas ricas en grasa estimulan la secreción de ácidos biliares primarios que pueden entrar en el colon y ser convertidos en ácidos biliares secundarios, especialmente en desoxicólico y litocólico, los cuales pueden estar asociados a procesos relacionados con la carcinogénesis colorectal<sup>(4)</sup>. El consumo elevado de grasa parece estar asociado al aumento de los taxones resistentes a la bilis, como *A. putredinis*, *Bacteroides* y *Bilophila wadsworthia*. Este último pertenece a las *Desulfovibrionaceae*, miembros muy minoritarios de la microbiota intestinal humana normal que producen ácido sulfhídrico, el cual tiene un efecto nocivo en los colonocitos, promoviendo el deterioro de la barrera intestinal<sup>(20)</sup>. En definitiva, un consumo elevado de grasas podría producir un desequilibrio del ecosistema intestinal contribuyendo a desarrollar procesos inflamatorios, así como al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas<sup>(2)</sup>.

## Conclusión

Cada vez existe más evidencia de la influencia de la dieta sobre la microbiota y, por tanto, sobre la salud. La elección alimentaria no es baladí. Así, una restricción de un alimento en la dieta podría modificar todo el patrón, con consecuencias sobre la composición, distribución y función de los microorganismos que habitan en el intestino.

Las dietas de exclusión son estrategias necesarias y favorables en individuos con patologías específicas, que requieren de ellas como prevención o tratamiento. La modulación de la microbiota con probióticos, prebióticos, simbióticos o postbióticos podría ser de ayuda para evitar los efectos deletéreos que estas pudieran tener.

Realizar una restricción alimentaria sin diagnóstico clínico, ni recomendación por parte de profesionales sanitarios puede suponer riesgo para nuestra salud y bienestar a corto, medio y largo plazo.

La educación nutricional y la adherencia a las dietas y a los patrones tradicionales, que han demostrado ser saludables y sostenibles, son fundamentales ya desde edades tempranas, ya que los efectos favorables sobre la microbiota van a suponer una adecuada programación inmunitaria y metabólica.

## Bibliografía

1. Lotankar M, Houttu N, Mokkalá K, Laitinen K. Diet-gut microbiota relations: Critical appraisal of evidence from studies using metagenomics. *Nutr Rev*. 2024 [En prensa]. doi: 10.1093/nutrit/nuae192.
2. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol*. 2021; 44(7): 519-35.
3. Alarcón Cavero T, D'Auria G, Delgado Palacio S, Del Campo Moreno R, Ferrer Martínez M. Microbiota. En: Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2016.
4. De Filippis F, Vitaglione P, Cuomo R, Canani RB, Ercolini D. Dietary interventions to modulate the gut microbiome-how far away are we from precision medicine. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24(10): 2142-54.
5. Wang Q, Huang H, Yang Y, Yang X, Li X, Zhong W, et al. Reinventing gut health: leveraging dietary bioactive compounds for the prevention and treatment of diseases. *Front Nutr*. 2024; 11: 1491821.
6. Ertaş Öztürk Y, Karabudak E, Eğritaş Gürkan Ö, Dalgıç B. Gut microbiota alterations and associations with nutrients in children with celiac disease. *Food Sci Nutr*. 2024; 12(1): 8887-902.
7. Hindle VK, Veasley NM, Holscher HD. Microbiota-focused dietary approaches to support health: A systematic review. *J Nutr*. 2024 [En prensa]. doi: 10.1016/j.tjnut.2024.10.043
8. Vitale M, Giacco R, Laiola M, Della Pepa G, Luongo D, Mangione A, et al. Acute and chronic improvement in postprandial glucose metabolism by a diet resembling the traditional Mediterranean dietary pattern: Can SCFAs play a role? *Clin Nutr*. 2021; 40(2): 428-37.
9. Xu D, Feng M, Chu YF, Wang S, Shete V, Tuohy KM, et al. The prebiotic effects of oats on blood lipids, gut microbiota, and short-chain fatty acids in mildly hypercholesterolemic subjects compared with rice: A randomized, controlled trial. *Front Immunol*. 2021; 12: 787797.
10. Saborido R, Leis Trabazo R. Yogurt and dietary recommendations for lactose intolerance. *Nutr Hosp*. 2018; 35(Spec No6): 45-8.
11. Pedroza Matute S, Iyavoo S. Exploring the gut microbiota: lifestyle choices, disease associations, and personal genomics. *Front Nutr*. 2023; 10: 1225120.
12. Brandao Gois MF, Sinha T, Spreckels JE, Vich Vila A, Bolte LA, Weersma RK et al. Role of the gut microbiome in mediating lactose intolerance symptoms. *Gut*. 2022; 71(1): 215-7.
13. Leis R, de Castro MJ, de Lamas C, Picáns R, Couce ML. Effects of prebiotic and probiotic supplementation on lactase deficiency and lactose intolerance: A systematic review of controlled trials. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1-13.
14. Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U, et al. Effect of gluten-free diet on gut microbiota composition in patients with celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1-23.
15. Kaliciak I, Drogowski K, Garczyk A, Kopeć S, Horwat P, Bogdański P, et al. Influence of gluten-free diet on gut microbiota composition in patients with coeliac disease: A systematic review. *Nutrients*. 2022; 14(10): 1-13.
16. Chander AM, Yadav H, Jain S, Bhadada SK, Dhawan DK. Cross-talk between gluten, intestinal microbiota and intestinal mucosa in celiac disease: Recent advances and basis of autoimmunity. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2597.
17. Gibson PR, Halmos EP, Muir JG. Review article: FODMAPS, prebiotics and gut health-the FODMAP hypothesis revisited. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(2): 233-46.
18. Lucas Zapata P, García Navarro E, Ribes Koninckx C. The low-FODMAP diet. *An Pediatr*. 2024; 101(1): 36-45.
19. Rew L, Harris MD, Goldie J. The ketogenic diet: Its impact on human gut microbiota and potential consequent health outcomes: A systematic literature review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2022; 15(4): 326-42.
20. Requena T, Martínez-Cuesta MC, Peláez C. Diet and microbiota linked in health and disease. *Food Funct*. 2018; 9(2): 688-704.

# Alteraciones de la microbiota en patologías crónicas no transmisibles (obesidad, diabetes, trastornos del eje intestino-cerebro)

Ascensión Marcos

*Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).*

*Correspondencia:* amarcos@ictan.csic.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):22

## Resumen

Según la Organización Mundial de la Salud, la incidencia de enfermedades no transmisibles (ENT), fundamentalmente cardiovasculares, pulmonares, neurodegenerativas, intestinales, diabetes, cáncer, todas ellas derivadas en su mayor parte de la obesidad, representa en su conjunto casi el 70% de las defunciones en todo el mundo, dando lugar aproximadamente a una mortalidad prematura. En 2023 la esperanza de vida en España subió hasta llegar a 83,77 años. Ese año la esperanza de vida de las mujeres fue de 86,34 años, mayor que la de los hombres que fue de 81,11 años.

El aumento de ENT en las últimas tres décadas se debe principalmente a varios factores de riesgo: una dieta desequilibrada y excesiva, la inactividad física, el consumo de tabaco, el consumo nocivo de bebidas alcohólicas, una mala calidad y cantidad de sueño, un fallo en la gestión emocional, la contaminación del aire. Todo ello, unido a una falta de acceso a la detección, el tratamiento y la atención para las personas que presentan estas enfermedades, incidiendo en un gasto

extraordinario alto para el sector sanitario. De ahí, que tanto la prevención como el control de estas enfermedades se convierta en un imperativo de desarrollo primordial para el siglo XXI.

Hay una gran evidencia científica indicando que estas ENT presentan disbiosis, además de una baja diversidad de bacterias. Por todo ello, el foco de atención hoy en día reside en conocer de qué forma tanto el estudio de la composición de la microbiota como la terapia con probióticos, prebióticos, parabióticos, postbióticos, psicobióticos puede ser interesante para implementar en estas patologías con el fin de evitar su progreso y mejorar los biomarcadores.

Por todo ello, es importante poner los medios suficientes para evitar el desarrollo de estas patologías mediante el cuidado de la microbiota.

## Bibliografía

- 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.

# Efectos para la salud 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. 2025;6(1):23-24

## Resumen

Los alimentos fermentados han formado parte de nuestra dieta desde el origen de la civilización, con evidencias arqueológicas del consumo de leche y lácteos fermentados hace más de 7.000 años<sup>(1)</sup>. Seguramente en sus inicios estos productos surgían a partir de transformaciones no buscadas y no controladas de la leche, pero dado el elevado valor nutricional de este alimento y las posibilidades que esas transformaciones suponían en términos de un mayor periodo de conservación de sus nutrientes, pronto surgió esa tecnología, dirigida al control de esos procesos, de la que hoy existe evidencia<sup>(1)</sup>. De hecho, resulta muy probable que la fermentación de la leche para elaborar productos como yogur, kéfir o queso haya sido una de las primeras tecnologías desarrolladas en el ámbito de la tecnología de los alimentos pues se sabe que el consumo de estos lácteos fermentados ya se había extendido hasta Asia Oriental en la Edad del Bronce<sup>(2)</sup>. En cualquier caso, los diferentes tipos de fermentaciones, láctica, alcohólica, etc., y las diferentes matrices y tecnologías han conducido al desarrollo de una infinidad de productos<sup>(3)</sup> que son consumidos, con elevada variabilidad local, en todo el mundo. De entre toda esta gama de productos, en España y en Europa los lácteos fermentados presentan un elevado consumo y forman parte de la dieta habitual; en otras regiones, como Asia, son los fermentados de origen vegetal los que presentan mayor consumo.

Los productos lácteos fermentados, especialmente algunos como el yogur, han sido tradicionalmente vinculados con efectos beneficiosos para la salud, siendo frecuentes vehículos utilizados para la administración de probióticos, postbióticos, etc.<sup>(4,5)</sup>. El interés reciente por la microbiota intestinal, la pérdida de la diversidad microbiana de la misma conse-

cuencia de los hábitos modernos<sup>(6)</sup> y la administración de microorganismos vivos como alternativa para reducir esta pérdida está volviendo a poner el foco en los alimentos fermentados, con los lácteos ejerciendo un papel principal entre ellos y en algunos casos como el yogur formando parte de las recomendaciones nutricionales en algunos países<sup>(7)</sup>. Por esta razón la fermentación, un proceso que se ha utilizado durante miles de años principalmente como método de conservación de nutrientes, está recibiendo un renovado interés debido al potencial de los fermentados como vehículos de administración de compuestos capaces de modular de manera beneficiosa la microbiota del consumidor.

La evidencia creciente sobre el importante papel de la microbiota en el mantenimiento de la salud ha convertido la capacidad de modulación de la microbiota en un tema de gran interés científico y comercial. Por otra parte, información tanto epidemiológica como de estudios de intervención sostienen efectos beneficiosos del consumo de lácteos fermentados sobre la salud. Entre ellos, el yogur, con un consumo per cápita de más de 10 kg/año en casi todos los países europeos<sup>(7)</sup>, es el más estudiado, pero existe también evidencia de efectos beneficiosos para otros lácteos<sup>(8)</sup>. A pesar de la maña fama de algunos productos lácteos, en este sentido existe evidencia del beneficio del consumo de lácteos fermentados sobre la microbiota, el sistema inmune, el riesgo cardiovascular, trastornos metabólicos o incluso el deterioro cognitivo.

En conclusión, si bien los alimentos fermentados han sido parte de la dieta humana desde la antigüedad, en los últimos años está resurgiendo el interés en ellos, no meramente por su elevado valor nutricional sino por su capacidad para aportar microorganismos a nuestra dieta para, de esta manera, afectar

beneficiosamente a nuestra salud. De entre los diferentes alimentos fermentados en España, los lácteos fermentados son los alimentos más utilizados para este fin, dado que otros alimentos fermentados de gran consumo no incluyen los microorganismos responsables de su fermentación en su composición final. Los productos lácteos fermentados cuentan, además, con evidencia científica sobre los efectos beneficiosos de su consumo. Sin embargo, es importante conocer con más exactitud cuál es la exposición dietética a microorganismos y su impacto en nuestro bienestar para poder definir con precisión la aportación concreta de los lácteos fermentados y desarrollar recomendaciones específicas en cuanto a la ingesta diaria de microorganismos.

## Bibliografía

1. McClure SB, Magill C, Podrug E, Moore AMT, Harper TK, Culleton BJ, et al. Fatty acid specific  $\delta^{13}C$  values reveal earliest Mediterranean cheese production 7,200 years ago. *PLoS One*. 2018; 13(9): e0202807.
2. Liu Y, Miao B, Li W, Hu X, Bai F, Abuduresule Y, et al. Bronze Age cheese reveals human-Lactobacillus interactions over evolutionary history. *Cell*. 2024; 187(21): 5891-900.e8.
3. Gómez-Gallego C, Gueimonde M, Kårlund A, Salminen S. El papel de los alimentos fermentados en la alimentación. En: Ferrari A, Vinderola G y Weill R, editores. *Alimentos fermentados: microbiología, nutrición, salud y cultura*. Instituto Danone del Cono Sur; 2020.
4. Sanlier N, Gökçen BB, Sezgin AC. Health benefits of fermented foods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 25: 1-22.
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 probiotics. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1196239.
6. 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.
7. Gómez-Gallego C, Gueimonde M, Salminen S. The role of yogurt in food-based dietary guidelines. *Nutr Rev*. 2018; 76: 29-39.
8. Gueimonde M. Beneficios de los productos lácteos fermentados. *An Microb Probiotic Prebiotic*. 2024; 5: 177-9.

# Microbiota de la leche humana

Leónides Fernández Álvarez<sup>1,2</sup>, Alberto Aragón Ramírez<sup>1,2</sup>,  
Rubén Jurado Escobar<sup>1,2</sup>, Natalia Hernández Sampio<sup>1,2</sup>, Josué Jara Pérez<sup>1,2</sup>,  
Belén Orgaz Martín<sup>1,2</sup>, Juan Miguel Rodríguez Gómez<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria; <sup>2</sup>Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos;

<sup>3</sup>Instituto Pluridisciplinar. Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia: J.M. Rodríguez (jmrodrig@ucm.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):25-28

## Composición microbiana en la leche humana

Los primeros estudios microbiológicos sobre la leche humana, realizados en la segunda mitad del siglo XX, se enfocaron principalmente en identificar microbios potencialmente patógenos y su relación con las infecciones infantiles. Sin embargo, en años recientes, se ha descubierto la presencia de bacterias mutualistas o potencialmente probióticas en la leche de mujeres sanas. Este hallazgo ha despertado un creciente interés en la microbiota de la leche materna, especialmente en su capacidad para transferir bacterias beneficiosas de la madre al bebé, lo que podría tener un impacto positivo en la salud materno-infantil.

Las bacterias que se aíslan de la leche humana suelen ser microorganismos Gram-positivos, destacando los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*, seguidos por *Corynebacterium* y *Cutibacterium*. También se pueden encontrar bacterias lácticas, pertenecientes a los antiguos géneros *Lactobacillus* y *Leuconostoc* (que han sido reclasificados recientemente), así como *Lactococcus* y *Enterococcus*. Algunas bacterias del género *Bifidobacterium* también se han aislado de la leche humana, aunque su frecuencia de aislamiento es considerablemente menor. Los lactobacilos (*sensu lato*) y las bifidobacterias han captado la mayor parte de la atención de la comunidad científica y tecnológica debido a su potencial como probióticos. Curiosamente, las cepas de estos dos grupos parecen ser más mucho más frecuentes y abundantes en la leche de mujeres que provienen de lugares donde el uso de antibióticos es bajo. Hasta ahora, se han identificado más de 200 especies bacterianas diferentes en el calostro y la leche humana, pertenecientes a más de 50 géneros distintos.

La concentración de bacterias en la leche materna generalmente varía aproximadamente entre  $10^2$  y  $10^3$  ufc/ml en condiciones normales. Sin embargo, puede fluctuar desde niveles indetectables (como después de un tratamiento con antibióticos) hasta  $10^6$  ufc/ml en casos de mastitis. Además, la forma en que se recolecta la leche puede influir significativamente en estas concentraciones. Por ejemplo, el uso de bombas para extraer leche puede estar relacionado con la presencia, incluso a elevadas concentraciones ( $> 10^3$  ufc/ml), de ciertas bacterias Gram-negativas (como enterobacterias, *Pseudomonas* o *Stenotrophomonas*) y levaduras, que pueden provenir del agua utilizada para limpiar estos dispositivos o de una higiene inadecuada durante la recogida o conservación de la leche.

Los métodos de análisis tradicionales, que se basan en cultivos, tienen la ventaja de permitir el aislamiento, caracterización y conservación de cepas bacterianas. Sin embargo, no pueden detectar organismos viables que no se pueden cultivar. Afortunadamente, el avance de la culturomica podría ayudar a superar esta limitación en el futuro. La disponibilidad de cepas bacterianas aisladas de la leche materna, junto con nuevas herramientas genéticas, está facilitando la secuenciación y anotación de sus genomas, lo que a su vez apoya estudios funcionales y futuras aplicaciones.

Las bacterias cultivables representan una fracción limitada de las comunidades microbianas encontradas en casi cualquier ecosistema. En este contexto, la aplicación de técnicas moleculares independientes del cultivo ha proporcionado resultados complementarios sobre las comunidades microbianas encontradas en la leche humana. Tales técnicas tam-

bién tienen sus propias limitaciones ya que detectan ácidos nucleicos, que pueden pertenecer a microorganismos vivos o muertos y tienden a sobreestimar o subestimar algunos grupos microbianos. Globalmente, los estudios genómicos han confirmado la presencia de ADN de los grupos bacterianos identificados previamente en la leche con técnicas dependientes de cultivo. Además, también han revelado la presencia de ADN de microbios estrictamente anaerobios asociados al intestino (*Bacteroides*, *Blautia*, *Clostridium*, *Coprococcus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Veillonella*, entre otros), que no son cultivables o son muy difíciles de cultivar en el laboratorio y que, por lo tanto, no se detectan utilizando métodos tradicionales. Los estudios de microbioma centrados en la leche humana también han revelado la presencia de ADN perteneciente a géneros bacterianos típicamente asociados con muestras de suelo y agua (por ejemplo, *Methylobacterium*, *Pseudomonas*, *Ralstonia*, *Sphingobium*, *Sphingomonas* o *Stenotrophomonas*). Sin embargo, recientemente se ha mostrado que los reactivos moleculares utilizados para estudiar los microbiomas de baja abundancia (como el de la leche de mujeres sanas) contienen ADN de dichos géneros bacterianos y, en consecuencia, se deberían considerar como artefactos técnicos. Para evitarlo es necesario incorporar controles adecuados cuando se realicen extracciones de ADN y amplificaciones a partir de muestras de leche humana.

Además de bacterias, la leche materna puede contener arqueas, levaduras, mohos y virus. La posibilidad de que ciertos virus (como CMV, VIH y HTLV-I) se transmitan de madre a hijo a través de la lactancia se considera al seleccionar donantes en los bancos de leche humana, y es una de las razones por las que se pasteuriza la leche antes de dársela a los niños que la necesitan, habitualmente prematuros o con cardiopatías. También se ha encontrado que la leche puede contener bacteriófagos, que podrían influir en su propia microbiota. En cualquier caso, los componentes no bacterianos de la microbiota de la leche humana son mucho menos conocidos a pesar de la importancia que podrían tener para la colonización del intestino infantil y para la salud mamaria de las madres. Por último, el ecosistema de la leche materna incluye una compleja población de células humanas que pueden interactuar con los microorganismos, tanto en la leche como en el intestino del bebé, aunque estas interacciones entre el huésped y los microbios aún no se han investigado en profundidad.

### Factores que influyen en la microbiota de la leche humana

La composición tanto cuantitativa como cualitativa de diversos componentes de la leche (como péptidos, proteínas, lípidos, mediadores inmunitarios y oligosacáridos) puede verse afectada por múltiples factores, entre los que se incluyen la genética, la ubicación geográfica, la dieta materna, la edad

gestacional, el periodo postparto y el ritmo circadiano. Sin embargo, se conoce poco sobre cómo interactúan y afectan estos y otros factores a la composición de las comunidades microbianas en la leche humana. Algunos estudios han explorado el impacto de diferentes variables en la microbiota y el microbioma de la leche materna. Estos factores abarcan el perfil de oligosacáridos, la edad gestacional, la ubicación geográfica, el modo de nacimiento, el tiempo transcurrido desde el parto, así como la dieta y el estado de salud materna (incluyendo condiciones como mastitis, síndrome metabólico, obesidad, alergias, enfermedad celíaca y VIH positivo), además de tratamientos médicos (como antibióticos o quimioterapia) o el uso de dispositivos para muestreo. Mientras que algunos estudios han encontrado diferencias significativas relacionadas con estos factores, otros no han observado tales variaciones. También se han reportado resultados contradictorios cuando distintos grupos de investigación han comparado el efecto del mismo factor sobre el microbioma de la leche humana. Este fenómeno puede explicarse en parte por las diferencias en las cohortes estudiadas y en los procedimientos utilizados para la recolección y almacenamiento de muestras, así como por los medios de cultivo y condiciones de incubación aplicados, los protocolos para extracción y amplificación de ácidos nucleicos, los métodos de secuenciación de ADN y los análisis bioinformáticos empleados.

### Origen de la microbiota de la leche humana

Tradicionalmente, se creía que cualquier microorganismo encontrado en la leche era el resultado de contaminaciones a partir de la cavidad oral del lactante o de la piel de la madre o del niño. Sin embargo, la detección de células bacterianas vivas de especies anaerobias estrictas propias del ámbito intestinal, ha alimentado el debate científico sobre el origen de las bacterias presentes en la leche. Estudios recientes sugieren que algunas bacterias del tracto digestivo materno podrían llegar a la glándula mamaria a través de una ruta endógena, lo que implica interacciones complejas entre las bacterias, las células del epitelio intestinal y las del sistema inmunitario. Aunque los mecanismos por los que algunas bacterias podrían transitar desde el epitelio oral o intestinal a la glándula mamaria aún no se han dilucidado completamente, algunos trabajos han ofrecido una base científica plausible, empleando modelos animales. Además, otros estudios han informado que la administración por vía oral de cepas aisladas de leche humana de *Limosilactobacillus reuteri*, *Lactobacillus gasserii*, *Limosilactobacillus fermentum* o *Ligilactobacillus salivarius* (todas ellas incluidas previamente dentro del género *Lactobacillus*) a mujeres embarazadas o lactantes condujo a su presencia en la leche. La microbiota de las diferentes ubicaciones del cuerpo humano puede considerarse como una red dinámica de comunidades interrelacionadas y, por lo tanto, aunque la boca del bebé o la piel materna pueden proporcionar algunas bacterias a la leche, esto no es incom-

patible con el hecho de que la leche humana represente, a su vez, una fuente de bacterias para el niño.

### Transferencia materno-infantil de microbiota a través de la leche humana

Diversos estudios han establecido una conexión entre la colonización microbiana intestinal en las primeras etapas de la vida y el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades metabólicas, inflamatorias y crónicas en el futuro, lo que resalta la importancia de las interacciones entre la microbiota y el huésped durante el período neonatal. La leche materna no solo proporciona bacterias vivas, sino también carbohidratos que pueden ser fermentados selectivamente por estas bacterias, desempeñando así un papel crucial en el adecuado establecimiento y desarrollo de la microbiota digestiva en los lactantes. Las bacterias presentes en el calostro y en la leche humana son algunos de los primeros colonizadores del intestino del bebé. De hecho, la microbiota de los niños amamantados sanos se asemeja considerablemente a la encontrada en la leche materna mientras se mantenga la lactancia, a diferencia de la microbiota de aquellos alimentados con fórmulas infantiles.

### Mastitis: el lado oscuro de la microbiota mamaria

El proceso de lactancia ha sido extraordinariamente exitoso desde los primeros mamíferos, permitiendo que miles de especies se adapten a una amplia variedad de hábitats. Sin embargo, la mastitis continúa siendo una complicación común en la mayoría, si no en todas, las especies de mamíferos. Esta condición es la principal causa médica de destete prematuro no deseado, con una incidencia que puede alcanzar hasta más del 30% de las mujeres lactantes.

El ecosistema de la glándula mamaria durante la lactancia es propicio para numerosos microorganismos, incluidos aquellos grupos bacterianos con potencial para causar mastitis. Normalmente, existe un estado de eubiosis caracterizado por una baja concentración bacteriana y una diversidad relativamente alta; sin embargo, diversos factores pueden alterar esta homeostasis, favoreciendo el crecimiento rápido de patógenos oportunistas y reduciendo las poblaciones de bacterias lácticas y anaerobias estrictas que suelen provenir del intestino. De hecho, todos los estudios sobre este tema indican que la mastitis se caracteriza por una disbiosis bacteriana en la glándula mamaria.

En este contexto, el análisis microbiológico de la leche es el único método que permite realizar un diagnóstico etiológico adecuado. Aunque puede parecer sencillo, no es un problema fácil de abordar, en parte debido a la falta de protocolos estandarizados para la recolección de este fluido biológico, las dudas que surgen frecuentemente en la interpretación de los resultados y la escasa tradición en el análisis microbiológico de la leche humana. La obtención de una

muestra representativa para el análisis microbiano es crucial para lograr un diagnóstico preciso, ya que muchos factores relacionados con el muestreo pueden influir en los resultados obtenidos.

Dado que la resistencia a los antibióticos y la capacidad para la formación de biopelículas son propiedades comunes entre las bacterias que causan mastitis, muchos casos son refractarios a la antibioterapia. Como consecuencia, se requieren estrategias alternativas para prevenir y mejorar las tasas de curación de la mastitis mientras se reduce el uso de antimicrobianos. En este contexto, el desarrollo de nuevas estrategias para el manejo de las mastitis basadas en cepas probióticas aisladas de leche humana es particularmente atractivo y su seguridad y eficacia está avalada por diversos estudios científicos y ensayos clínicos.

### Bibliografía

- 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: 1551-8.
- Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015; 17: 690-703.
- Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96: 544-51.
- 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: 568-73.
- Fernández L, Pannaraj PS, Rautava S, Rodríguez JM. The microbiota of the human mammary ecosystem. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 586667.
- Gómez-Gallego C, García-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016; 21: 400-5.
- Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UM, Beck DL, Abdo Z, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One*. 2011; 6: e21313.
- Jiménez E, de Andrés J, Manrique M, Pareja-Tobes P, Tobes R, Martínez-Blanch JF, et al. Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women. *J Hum Lact*. 2015; 31: 406-15.
- Jiménez E, Manzano S, Schlembach D, Arciszewski K, Martin R, Ben Amor K, et al; Premium Study Group. *Ligilactobacillus salivarius* PS2 supplementation during pregnancy and lactation prevents mastitis: a randomised controlled trial. *Microorganisms*. 2021; 9: 1933.
- Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev*. 2015; 73: 426-37.
- Lackey KA, Williams JE, Meehan CL, Zachek JA, Benda ED, Price WJ, et al. What's normal? Microbiomes in human milk and infant feces are related to each other but vary geographically: The INSPIRE study. *Front Nutr*. 2019; 6: 45.
- Martín R, Jiménez E, Heilig H, Fernandez L, Marin ML, Zoetendal EG, et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-DGGE and qRTi-PCR. *Appl Environ Microbiol*. 2009; 75: 965-9.
- Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marin ML, Olivares M, et al. The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics. *Trends Food Sci Technol*. 2004; 15: 121-7.

- Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003; 143: 754-8.
- Pannaraj PS, Ly M, Cerini C, Saavedra M, Aldrovandi GM, Saboory AA, et al. Shared and distinct features of human milk and infant stool viromes. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1162.
- 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.
- Ruiz L, Alba C, García-Carral C, Jiménez EA, Lackey KA, McGuire MK, et al. Comparison of two approaches for the metataxonomic analysis of the human milk microbiome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 622550.
- Ruiz L, García-Carral C, Rodríguez JM. Unfolding the human milk microbiome landscape in the omics era. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1378.
- Selma-Royo M, Calvo-Lerma J, Bäuerl C, Esteban-Torres M, Cabrera-Rubio R, Collado MC. Human milk microbiota: what did we learn in the last 20 years? *Microbiome Res Rep*. 2022; 1(3): 19.
- Solís G, de los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe* 2010; 16: 307-10.

# Consenso nacional de mastitis

José Manuel Moreno Villares

*Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra.*

*Correspondencia: jmorenov@unav.es*

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):29-30

## Resumen

La mastitis es una inflamación de la glándula mamaria, asociada comúnmente, pero no exclusivamente, con la lactancia. Actualmente más que de una única entidad clínica se habla de un espectro de alteraciones<sup>(1-3)</sup>. Aunque ocurre en cualquier momento de la lactancia es más frecuente en las primeras cuatro a seis semanas<sup>(4)</sup> y es la principal causa de abandono precoz de la misma. La incidencia oscila entre el 2 y el 33%, explicando este amplio rango de variación las diferencias en la definición de mastitis<sup>(5,6)</sup>.

Con el fin de profundizar en el concepto de la mastitis como un espectro de alteraciones así como en los factores predisponentes, los métodos de diagnóstico y el abordaje preventivo y de tratamiento, se estableció un grupo de trabajo del que formaban parte las principales sociedades científicas involucradas en la atención a la mujer lactante o al lactante: Comité de Nutrición y Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos y la Federación de Asociaciones de Matronas de España, junto con la coordinación del grupo de trabajo por parte de Instituto Danone.

La metodología de trabajo fue la siguiente: tras una revisión profunda de la literatura se diseñó un cuestionario específico abordando las cuestiones que se señalaron más arriba. Este cuestionario se distribuyó entre todas las sociedades científicas participantes que previamente habían señalado un número representativo de expertos de cada una. Se empleó la metodología Delphi. Su funcionamiento se basa en la elaboración de un cuestionario que debe contestar cada experto. Una vez analizados los resultados globales, se vuelve a realizar

otro cuestionario que deberán contestar los mismos expertos, tras darles a conocer los resultados obtenidos en la consulta anterior. El proceso puede repetirse varias veces hasta alcanzar cierto nivel de consenso. Finalmente, el responsable del estudio elabora sus conclusiones a partir de la explotación estadística de los datos obtenidos<sup>(7)</sup>. El resultado final del consenso se dará a conocer a través de una publicación científica *ad hoc* y la difusión a través de las páginas web de las sociedades implicadas en su elaboración. El objetivo final es que su difusión permita tanto la prevención como la sospecha temprana de las mastitis y favorecer así la continuidad de la lactancia, a la luz de las innumerables ventajas que tanto para el lactante como para la madre lactante significa<sup>(8)</sup>.

La encuesta se divide en 5 grandes apartados: consideraciones generales sobre la mastitis, impacto y consecuencias, etiopatogenia, sospecha y diagnóstico y, finalmente, manejo y prevención.

Entre las principales conclusiones del consenso destacan que la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos y terapéuticos dificulta el abordaje clínico óptimo<sup>(9)</sup>, confirman que para la gran mayoría de expertos la mastitis comprende una serie de situaciones clínicas que cursan con inflamación de los ductos y edema, pudiendo ser la consecuencia de una infección y que existen formas infradiagnosticadas en la práctica clínica habitual. Mientras que el concepto de mastitis aguda como una inflamación aguda de la mama con síntomas y signos locales y sistémicos es una entidad bien reconocida<sup>(10)</sup>, no existe un acuerdo claro en cómo denominar a la misma inflamación, pero sin síntomas sistémicos, aunque el término mastitis subaguda parece reflejar mejor la condición clínica. En la patogénesis de la mastitis, entendida como un proceso, la reducción del flujo de leche a través de los ductos

y la sobreproliferación bacteriana parecen jugar un papel primordial<sup>(11)</sup>. Para los expertos, el diagnóstico de la mastitis es fundamentalmente clínico. La disminución en la producción de leche constituye un signo de alarma o de sospecha. Además de poner en peligro la continuidad de la lactancia, las dificultades en el amamantamiento pueden generar en la madre conflictos emocionales, como sentimientos de culpa o de fracaso<sup>(12)</sup>. Mientras que las dificultades en el posicionamiento y el agarre, así como los problemas que dificulten el vaciado completo de la mama contribuyen al desarrollo de la mastitis, el consenso sobre el papel del frenillo lingual corto, el uso de antibióticos o antifúngicos durante el parto o la lactancia, un historial de mastitis en lactancia previas o el uso de las bombas de extracción es más controvertido<sup>(13)</sup>.

Los expertos coinciden en señalar que es tarea de todos los profesionales sanitarios en el entorno de la salud materno-infantil la identificación y tratamiento precoz de los problemas de la lactancia, en especial de la mastitis. La observación de una toma completa permite verificar si existe una adecuada transferencia láctea y comprobar si la posición y el agarre son adecuados. Los síntomas locales como el dolor o la ingurgitación son signos de alarma y probablemente el primer dato de una mastitis subaguda, mientras que la fiebre y el malestar general deben hacernos sospechar una mastitis aguda. No se obtuvo consenso inicialmente en cuándo estaría indicado el cultivo de la leche, pero fue favorable en la segunda ronda cuando se especificó que estaría indicado en situaciones excepcionales como son las infecciones adquiridas en el hospital, en casos graves, en la falta de respuesta a los antibióticos o en las mastitis recurrentes.

La ecografía mamaria es una herramienta que permite identificar complicaciones como los abscesos mamarios<sup>(14)</sup>. Las intervenciones recomendadas van a depender del punto del espectro de la mastitis en que nos situemos y que comienzan desde la educación y medidas preventivas instauradas ya en el tercer trimestre del embarazo. Retrasar el inicio del tratamiento aumenta el riesgo de complicaciones, por lo que la detección precoz es un punto clave que exige que todos los profesionales implicados estén bien formados y coordinados. En todas las situaciones en las que exista dolor con la lactancia y/o disminución de la producción de leche es preciso una reevaluación y seguimiento a las 24-48 horas, tiempo suficiente para valorar la eficacia de las medidas instauradas. Es preciso garantizar un vaciado adecuado, siendo el lactante la “mejor herramienta” para conseguirlo. El uso de antiinflamatorios calma el dolor y la inflamación y facilita la eyección de leche. El tratamiento antibiótico está recomendado en caso de presentar datos de infección bacteriana: fiebre o síntomas generales, empeoramiento de los síntomas

más allá de las 24-48 horas del inicio del tratamiento<sup>(15)</sup>. Aunque hubo una amplia mayoría que estuvo de acuerdo con la afirmación de que los probióticos reducen el riesgo de mastitis y su uso una estrategia en su prevención, no alcanzó el umbral del consenso, mientras que sí que se obtuvo sobre su papel en el tratamiento de las mismas, aunque señalando que esta afirmación solo es válida para determinados cepas cuya efectividad está respaldada por estudios clínicos de cepa y dosis<sup>(16,17)</sup>.

## Bibliografía

1. 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. Erratum in: *Breastfeed Med.* 2022; 17(11): 977-978.
2. Mitchell KB, Johnson HM. Challenges in the management of breast conditions during lactation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022; 49(1): 35-55.
3. Michie C, Lockie F, Lynn W. The challenge of mastitis. *Arch Dis Child.* 2003; 88(9): 818-21.
4. 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.
5. Panchal J, Patel A, Patel S, Goswami D. Understanding mastitis: Microbiome, control strategies, and prevalence - A comprehensive review. *Microb Pathog.* 2024; 187: 106533.
6. Morcomb EF, Dargel CM, Anderson SA. Mastitis: Rapid evidence review. *Am Fam Physician.* 2024; 110(2): 174-182.
7. Varela-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Educ Med.* 2012; 1: 90-5.
8. Prentice AM. Breastfeeding in the modern world. *Ann Nutr Metab.* 2022; 78 Suppl 2: 29-38.
9. Kvist LJ. Toward a clarification of the concept of mastitis as used in empirical studies of breast inflammation during lactation. *J Hum Lact.* 2010; 26(1): 53-9.
10. WHO: Mastitis: causes and management. Publication number WHO/FCH/CAH/00.13. Geneva: World Health Organization; 2000.
11. 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.
12. Roth MC, Humphreys KL, King LS, Gotlib IH, Robakis TK. Breastfeeding difficulties predict mothers' bonding with their infants from birth to age six months. *Matern Child Health J.* 2021; 25(5): 777-85.
13. Mediano P, Fernández L, Rodríguez JM, Marín M. Case-control study of risk factors for infectious mastitis in Spanish breastfeeding women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14: 195.
14. Dixon JM. Breast abscess. *Br J Hosp Med (Lond).* 2007; 68(6): 315-20.
15. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013(2): CD005458.
16. Crepinsek MA, Taylor EA, Michener K, Stewart F. Interventions for preventing mastitis after childbirth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 9(9): CD007239.
17. Yu Q, Xu C, Wang M, Zhu J, Yu L, Yang Z, et al. The preventive and therapeutic effects of probiotics on mastitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022; 17(9): e0274467.

# La vagina y su microbiota; contribución a la salud reproductiva

Evaristo Suárez

*Catedrático de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.*

*Correspondencia: evaristo@uniovi.es*

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):31-34

## 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<sup>(1)</sup>.

### 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 de su madre. Por eso pueden colonizarse con lactobacilos, probablemente adquiridos durante su paso por el canal del parto.

### Niñas premenárrquicas

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*<sup>(2)</sup>. 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<sup>(3)</sup>. 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<sup>(4)</sup>. 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<sup>8</sup> 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<sup>5</sup> bacterias/mm<sup>2</sup>) 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<sup>(5)</sup>. 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<sup>(6)</sup>. 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)<sup>(7)</sup>.

## 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<sup>(8)</sup>. 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<sup>(4)</sup>. 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 redundaría en una mayor capacidad de recepción de las bacterias. Por otro lado, los lactobacilos están muy bien adaptados al ambiente microaerófilico 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<sup>(9,10)</sup>. 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<sup>(11)</sup>.

## 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 implantación 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<sup>(12)</sup>. 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<sup>(13)</sup>.

### **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 otras 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<sup>(14,15)</sup>.

### **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 fagocí-

ticas) y de las concentraciones de lactobacilos vaginales y de bifidobacterias intestinales, promovidas por los cambios hormonales que acompañan a la gestación<sup>(5,16)</sup>. Como ya se dijo, 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, especialmente en los niños nacidos por parto vaginal, ya que se promueve el contacto del recién nacido con los microorganismos apropiados (lactobacilos y bifidobacterias). Su implantación conformará la microbiota primigenia adecuada del aparato digestivo y promoverá el desarrollo saludable 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<sup>(17)</sup>. En la adquisición de una microbiota adecuada colaboran también otras adaptaciones fisiológicas; en primer lugar, la secreción atenuada de ácido gástrico y de bilis característica de los bebés, que facilita el acceso microbiano a los intestinos; en segundo, la composición de la leche, con lactosa como único azúcar, que beneficia a los lactobacilos y con una mezcla compleja de oligosacáridos, típicos de la leche humana, que potencian la implantación intestinal de bifidobacterias y algunos bacteroides<sup>(18)</sup>. Adicionalmente, la circulación enteromamaria que se establece durante la lactación, promueve la llegada de microorganismos de la microbiota digestiva materna a la leche<sup>(19)</sup>. Este proceso 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<sup>(20)</sup>. 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.

A finales de 2023 se publicó un documento de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (Suarez JE, Duarte R, González S y Rodríguez JM, 2023. Probióticos y la infección ginecológica. Consenso SEGO 13) donde se

pueden ampliar conocimientos sobre la composición de las microbiotas vaginal y mamaria, los efectos beneficiosos que ejercen, las causas por las que dichas microbiotas pueden verse afectadas y las consecuencias que ello acarrea (vaginosis bacteriana, vaginosis citolítica, vaginitis inflamatoria descamativa, vulvovaginitis fúngica, tricomoniasis, abortos espontáneos e infertilidad, fiebres puerperales e infección neonatal, síndrome genitourinario de la menopausia y mastitis). También se abordan los procedimientos diagnósticos y las estrategias posibles de prevención y tratamiento de los cuadros enumerados, haciendo énfasis en la descripción de las evidencias terapéuticas del uso de probióticos y del trasplante de exudado vaginal.

## Bibliografía

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One*. 2011; 6: e26602.
- Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB, et al. Triple therapy with *Lactobacilli acidophili*, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 289: 601-8.
- 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.
- Hearps AC, Tyssen D, Srbinovski D, 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.
- Martín R, Suárez JE. Biosynthesis and degradation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> by vaginal lactobacilli. *Appl Environ Microbiol*. 2010; 76: 400-5.
- 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.
- Delgado-Díaz 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.
- Delgado-Díaz DJ, Jesaveluk B, Hayward JA, et al. Lactic acid from vaginal microbiota enhances cervicovaginal epithelial barrier integrity by promoting tight junction protein expression. *Microbiome*. 2022; 10: 141.
- Fernández L, Castro I, Arroyo R, Alba C, Beltrán D, Rodríguez JM. Application of *Ligilactobacillus salivarius* CECT5713 to achieve term pregnancies in women with repetitive abortion or infertility of unknown origin by microbiological and immunological modulation of the vaginal ecosystem. *Nutrients*. 2021; 13: 162.
- Fernández L, Castro I, Arroyo R, et al. 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.
- Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Ziv O, Belogolovski A, Barshesht Y, Bloch N, et al. Progesterone increases *Bifidobacterium* relative abundance during late pregnancy. *Cell Rep*. 2019; 27: 730-6.
- 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.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012; 22:1147-62.
- 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.
- 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.

# Prevención de la violencia obstétrica –Proyecto IPOV–

Serena Brigidi

*Institut de Recerca (VHIR). Fundació Universitari Vall d'Hebron. Grup de recerca Medicina Materna i fetal. Vgo.cat – Abordage integral a la violencia ginecológica-obstétrica. Hidea – Health, Intersectionality and Diversity Education Academy. IPOV – International Platform on Obstetric Violence.*

*Correspondencia:* serena.brigidi@vhir.org

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):35-36

## Resumen

La violencia ginecológica-obstétrica (VGO) se define como una forma de violencia estructural, simbólica y de género que afecta a las mujeres en sus procesos de salud sexual y reproductiva (SSR) (Šimonović, 2019). Esta violencia puede manifestarse a lo largo de todo el ciclo vital sexual y reproductivo de las mujeres, desde la menarquía y la fertilidad, pasando por el embarazo, parto, puerperio y lactancia materna, hasta la menopausia y el climaterio. Estas experiencias pueden oscilar entre lo fisiológico y lo patológico, evidenciando un continuo que invita a deconstruir las categorías de riesgo tradicionalmente asociadas a la edad o la clase social, y a contemplar la SSR desde una visión interseccional que integre su complejidad.

La VGO, además de su carácter estructural, se distingue por su dimensión intergeneracional y transnacional. Las estructuras jerárquicas de poder, consolidadas y reproducidas entre generaciones de mujeres (abuelas, madres, hijas, nietas), han contribuido a la normalización de la violencia en sus procesos de SSR (Brigidi et al., 2023). Entre las múltiples formas de violencia que afectan a las mujeres, destaca la brutalidad, carnificación y cosificación que a menudo experimentan antes, durante y después del parto (Brigidi, 2024). Estas vivencias, que configuran a las mujeres y a sus bebés como sujetos frágiles y vulnerables, han sido las más estudiadas y vinculadas con la violencia obstétrica (VO).

Para comprender la VO, se hace necesario analizar sus manifestaciones en tres ámbitos –físico, emocional y espiritual– y en tres fases fundamentales: gestación, parto y

posparto (Brigidi et al., 2023). Esta forma de violencia se caracteriza por la negación de la agencia de las mujeres en procesos fisiológicos clave y en decisiones relacionadas con su SSR, manifestándose en prácticas como lesiones físicas directas o indirectas, intervenciones médicas sin evidencia clínica clara y tratos deshumanizados. Estas dinámicas reflejan una estructura jerárquica, patriarcal y colonial que atraviesa los sistemas biomédicos.

La VO puede ser ejercida dentro del marco del sistema biomédico por profesionales de la medicina, enfermería y sus distintas especialidades, así como por personal administrativo y de limpieza. Una de sus principales complejidades radica en que quienes ejercen esta violencia también pueden ser, a su vez, víctimas de diversas formas de violencia, tales como la institucional, de género y obstétrica. Los sujetos padeciente son, por lo tanto, las mujeres, sus hijas/os, las parejas, el entorno familiar y social de la mujer. Además, tal como se ha mencionado anteriormente, y evocando la famosa frase de Michel Odent, “*para cambiar el mundo, es necesario cambiar la forma de nacer*”, también la colectividad: ¿qué sociedad podemos armar si la mayoría de las personas nacen en un contexto violento? ¿Cómo podemos generar una reparación colectiva? del sistema biomédico.

Por lo tanto, podemos afirmar que el impacto de la VGO no solo se limita a las mujeres, sino que refleja también las condiciones laborales precarias que enfrentan los profesionales de la salud, quienes, sin embargo, no quedan exentos de responsabilidad por actitudes discriminatorias o racistas, especialmente hacia mujeres migrantes (Brigidi, 2024;

Llamas y Brigidi, 2022). Estas mujeres suelen experimentar barreras adicionales, como la falta de acceso a información en su idioma o a una atención culturalmente adecuada (Barata, 2023; Davis, 2019).

En el Estado Español, se ha avanzado hacia el reconocimiento de la violencia obstétrica como una forma de violencia machista, con ejemplos como las normativas en Cataluña (2021), el País Vasco (2022) y la Comunidad Valenciana (2022). Asimismo, en el ámbito sanitario, destacan iniciativas como el grupo de trabajo en VO de *la Societat Catalana de Obstetrícia i Ginecologia* (SCOG) y *la Associació Catalana de Llevadores*. Sin embargo, es importante señalar que la genealogía del concepto de VO se encuentra en el activismo, la teoría y la legislación desarrollada por mujeres en América Latina, quienes fueron las primeras en conceptualizar y legislar sobre esta forma específica de violencia (Quattrocchi y Magnone, 2020).

Aunque se cuenta con un marco normativo en diversos países, la transformación real requiere cambios significativos en la formación sanitaria, incluyendo especialidades como la pediatría, anestesiología y asistencia integral a la SSR de las mujeres. También es fundamental sensibilizar a la ciudadanía y fomentar modelos de atención que respeten los saberes tradicionales, evitando la medicalización innecesaria y la violencia epistémica que han caracterizado al modelo hospitalocéntrico.

La consolidación del “poder obstétrico” (Arguedas, 2019), junto con el control social ejercido sobre los cuerpos, especialmente los no normativos, y un enfoque patologizador de los ciclos vitales femeninos, han perpetuado la VGO. Además, la ausencia de un consenso claro sobre su definición (Brigidi et al., 2024) y el predominio de metodologías cuantitativas para su evaluación han limitado la comprensión del fenómeno, manteniendo una perspectiva paternalista y universalista.

Abordar la VGO requiere superar estas limitaciones, integrando herramientas cualitativas que permitan explorar la subjetividad y las intersecciones que configuran esta problemática y reflexionar sobre la prevención (Guaita-Fernández et al., 2014). Una prevención específica en materia de VO. La producción académica, las críticas feministas y el activismo han trabajado durante décadas para sensibilizar, investigar y erradicar la violencia en los procesos de SSR. Ejemplo de ello es el proyecto IPOV, *International Platform on Obstetric Violence* (HORIZON-MSCA-2022-Staff Exchange 2024-2028), cuyo objetivo es visibilizar la violencia obstétrica y fomentar una maternidad y atención al parto respetuosas. Para ello, se desarrollará una plataforma digital interactiva,

innovadora, internacional, interdisciplinaria, intersectorial y transcultural que conecte la investigación académica con las políticas públicas, la formación de profesionales de la salud, las perspectivas de las mujeres y la implicación de la sociedad en esta temática. Este espacio estará destinado a producir, compartir y transferir conocimiento, sistematizar e intercambiar buenas prácticas, adquirir habilidades y diseñar programas de formación innovadores con perspectiva de género sobre maternidad y parto respetuosos.

En conclusión, integrar enfoques interseccionales, promover una formación sanitaria diferencial, transformadora y fomentar estrategias de prevención basadas en la inclusión y el respeto son acciones imprescindibles para prevenir la VGO y avanzar hacia sistemas de salud ecuos.

## Bibliografía

- Guaita-Fernández P, Martín Martín JM, Ribeiro-Navarrete S, Puertas R. Analysing the efficiency of public policies on gender-based violence: A literature review. *Sustainable Technology and Entrepreneurship*. 2024; 3(3): 100066.
- Šimonović D. A human rights-based approach to mistreatment and violence against women in Reproductive Health Services with a focus on childbirth and obstetric violence. New York, NY: UN; 2019.
- Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 1/2023, de 28 de febrero, por la que se modifica la Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2023-5364>
- Comunidad Autónoma de Cataluña. Ley 17/2020, de 22 de diciembre, de modificación de la Ley 5/2008, del derecho de las mujeres a erradicar la violencia machista. Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2021-464](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2021-464)
- Comunidad Autónoma de la Comunitat Valenciana. Ley 10/2014, de 29 diciembre, de Salud de la Comunidad Valenciana.
- Comunidad Autónoma del País Vasco. Ley 1/2022, de 3 de marzo, de segunda codificación de la Ley para la Igualdad de Mujeres y Hombres. En Boletín Oficial del Estado.
- Quattrocchi P, Magnone N (Comps.). (). *Violencia obstétrica en América Latina: Conceptualización, experiencias, medición y estrategias* (1ª ed.). Remedios de Escalada: De la UNLa - Universidad Nacional de Lanús; 2020. Disponible en: <https://doi.org/978-987-4937-50-6>
- Arguedas G. La violencia obstétrica: propuesta conceptual a partir de la experiencia costarricense. *Cuadernos Intercambio sobre Centroamérica y el Caribe*. 2014; 11(1): 145-69.
- Llamas E, Brigidi S. Cultures i Drets Sexuals i Reproductius de les dones migrants a Catalunya. Per una atenció centrada en la perspectiva integral i de gènere al sistema sanitari català. *Revista (Con)textos*. 2022; 10(1): 115-32.
- Brigidi S. Estratificació obstètrica interseccional. *Revista (Con)textos*. 2022; 10: 93-113.
- Davis DA. Obstetric racism: The racial politics of pregnancy, labor, and birthing. *Medical Anthropology*. 2019; 38(7): 560-73.
- Barata C. Body broken in Half: tackling an Afro-Brazilian migrant's experience of Obstetric violence and racism in Portugal through art making. *Revista (Con)textos*. 2022; 10(1): 65-84.

# La microbiota en el binomio madre/hijo. Tipo de lactancia

Beatriz Espín

*Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.*

*Correspondencia:* beatriz.espin.sspa@juntadeandalucia.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):37-40

Nuestra microbiota nos proporciona una serie de beneficios que incluyen limitar la presencia de patógenos, generar en su metabolismo nutrientes esenciales e incidir en la funcionalidad de los sistemas con los que interactúan. En la edad pediátrica tiene además un papel crucial en el desarrollo y bienestar del niño ya que proporciona un estímulo necesario para la maduración adecuada de los sistemas inmunitario, neurológico y metabólico.

Existen cada vez más evidencias que vinculan alteraciones en la microbiota en el periodo inicial con un aumento de enfermedades en edades posteriores. Es por ello que numerosos estudios tratan de determinar cómo se desarrolla la microbiota en el niño, cuáles son sus características y de qué forma la madre puede incidir en ambos ya que conseguir una microbiota adecuada desde el inicio de la vida no solo posibilitaría un correcto funcionamiento de los diferentes sistemas con los que interactúa sino que minimizaría el riesgo de desarrollar enfermedades a corto y largo plazo.

## Características generales de la microbiota del niño

Tradicionalmente el ambiente intrauterino se ha considerado estéril, aunque diversos autores postulan que bacterias de la microbiota materna podrían ser vehiculizadas a través de la sangre hasta la placenta, permitiendo una exposición bacteriana en el feto a pequeña escala durante la gestación. Independientemente de que pudiera existir una mínima colonización microbiana en el periodo fetal o no, el nacimiento es el momento en el que el neonato entra en contacto con una gran carga de microorganismos, procedentes principalmente de la microbiota materna y del entorno.

Estudios experimentales en modelos animales muestran que el orden de colonización en las primeras etapas de la vida influye en el resultado del ensamblaje de la comunidad bacteriana a través de efectos de prioridad. A nivel intestinal, el proceso de colonización comienza con microorganismos anaerobios facultativos y aerotolerantes que contribuyen a la creación de un ambiente adecuado para el desarrollo posterior de poblaciones microbianas anaeróbicas estrictas que son las que van a dominar en el microbioma intestinal del lactante. Concretamente el género *Bifidobacterium* es el más abundante, abarcando el 60-90% de la microbiota. Diversos factores modulan su presencia en el intestino, destacando la ubicación geográfica el modo de parto, el tipo de alimentación y el uso de antibióticos.

En contraste con la microbiota intestinal del adulto, la del lactante es menos resistente a las perturbaciones y más susceptible a la modulación por factores externos. A lo largo del primer año de vida, su composición va a sufrir numerosas variaciones que van a estar ligadas sobretodo a los cambios en la dieta. El destete y la introducción de la alimentación complementaria va a conducir a un aumento progresivo en su complejidad y diversidad. En torno a los 2-3 años la microbiota intestinal del niño alcanza una composición similar a la del adulto y permanece relativamente estable durante toda la edad pediátrica a pesar de que el estilo de vida, enfermedades, el tratamiento con antibióticos y cambios prologados en la dieta pueden ocasionar modificaciones en la misma.

## Colonización temprana

La siembra inicial en el intestino del bebé se desencadena por la transmisión materna, siendo el tipo de parto, el lugar

de nacimiento y la alimentación que recibe elementos determinantes en dicha transmisión vertical. Junto a ellos, otros factores como tratamientos con antibióticos, el número de hermanos, el nivel de higiene, la presencia de animales de compañía, y factores genéticos inciden en el tipo de microorganismos colonizadores.

En el parto vaginal, el niño adquiere bacterias procedentes de la microbiota vaginal e intestinal de la madre con una dominancia de *Lactobacillus* y *Prevotella*. Junto a ellas, existe evidencia de una transmisión vertical al neonato de las *Bifidobacterias* presentes en las heces maternas. La cesárea y los antibióticos inciden negativamente en esta transmisión de bacterias maternas al neonato con estudios que indican que los niños nacidos por cesárea comparten un 30% menos de especies bacterianas con la madre que los nacidos vía vaginal y tienen un mayor número de especies que usualmente colonizan la piel (*Staphylococcus*) o están presentes en el ámbito hospitalario (*Enterococcus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Clostridium*).

En un reciente estudio, Selma-Royo y colaboradores refieren que las cepas de la microbiota intestinal materna están ecológicamente mejor adaptadas para colonizar el intestino neonatal que las cepas de otras fuentes, realizando la importancia del papel de la microbiota materna como la principal fuente de siembra microbiana para el recién nacido. Además, dicho estudio muestra cómo el porcentaje de cepas intestinales del bebé que también se encuentran en la madre es especialmente elevado en el primer mes de vida, sobretodo en el caso de algunas especies de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. bifidum* y *B. teenageis*), manteniéndose posteriormente estables durante el primer año.

La leche materna (LM) es el mejor alimento que puede recibir un lactante. No solo satisface sus necesidades nutricionales, sino que, además, contiene una gran cantidad de moléculas biológicamente activas que son fundamentales en los primeros años de vida e incide de forma muy marcada en la composición de la microbiota intestinal debido, en gran medida, a su contenido en oligosacáridos. En comparación con los lactantes alimentados con fórmula, la microbiota de niños amamantados, es menos diversa, con una mayor abundancia de *Bifidobacterias* y menores niveles de microorganismos potencialmente patógenos como *E Coli* o *C Difficile*. Estas características se han postulado como uno de los elementos que colaboran en los beneficios relacionados con la alimentación con LM, entre los que destacan menor incidencia de infecciones, enfermedades de tipo alérgico, enfermedades metabólicas y efectos beneficiosos sobre el neurodesarrollo.

### Oligosacáridos de la LM (HMO)

Después de la lactosa y los lípidos, los HMO representan el tercer componente más abundante de la LM, alcanzando mayores concentraciones en el calostro (20-25 g/L) y

menores en la leche madura (5-15 g/L). Son moléculas que contienen entre 3 y 9 azúcares, formadas por la combinación de 5 monosacáridos: glucosa, galactosa, fucosa, ácido siálico y N-acetilglucosamina. Hasta la fecha se han descrito más de 200 tipos diferentes de HMO, aunque los 10 más abundantes representan más del 70% de la concentración total en la LM. Se distinguen tres grupos diferentes: acídicos o sialilados (que contienen ácido siálico) y neutros, que a su vez se dividen en fucosilados (contienen fucosa) y no fucosilados. Destacan 3'-sialilactosa (3'-SL) y 6'-sialilactosa (6'-SL) como los más abundantes en el grupo de sialilados, 2'-fucosilactosa (2'-FL) y 3'-fucosilactosa (3'-FL) en el grupo de fucosilados y lacto-N-tetraosa (LNT) y lacto-N-neotetraosa (LNnT) como los principales representantes del grupo de oligosacáridos no fucosilados neutros.

Si bien numerosos factores (geográficos, edad gestacional, dieta materna...) influyen en la cantidad y composición de HMO presentes en la LM, el factor genético es el más determinante. Así, la presencia del gen *Secretor* (Se) permite que puedan sintetizar HMO con fucosa en posición 2 del residuo de lactosa, mientras que la presencia del gen *Lewis* (Le) permite que puedan sintetizar HMO con fucosa en posición 3 de dicho residuo. La combinación de estos genes incide en la capacidad de producir una leche con una mayor o menor cantidad de estos HMO fucosilados. El 80% de las mujeres en Europa poseen el gen Se y su LM se caracteriza por presentar 2'-FL como HMO más abundante en su composición.

Solo el 1-2% de los HMO son absorbidos por el intestino, mientras que el 98% transitan por la luz intestinal y llegan sin digerir a tramos distales del aparato digestivo, sirviendo como sustratos metabólicos para las bacterias intestinales. La abundancia y prevalencia del género *Bifidobacterium* en el intestino del lactante amamantado se atribuye fundamentalmente a su capacidad para catabolizarlos. Aunque otras bacterias exhiben cierto grado de utilización de los HMO, el amplio arsenal de enzimas y transportadores está restringido a especies específicas dentro del género *Bifidobacterium*, como son *B. longum subsp. infantis*, *B. breve*, *B. bifidum* y *B. longum subsp. longum*. Todas ellas son capaces de utilizar de forma eficiente como sustratos metabólicos los HMO, aunque de diferente forma. Por ejemplo, *B. longum subsp. infantis* expresa en su membrana proteínas transportadoras específicas que pueden internalizar los HMO intactos para efectuar su degradación interna, mientras que otras como *B. bifidum* cuentan con glucosidasas extracelulares que descomponen los HMO en monosacáridos y disacáridos que posteriormente son transportados al interior celular. Si bien *B. longum subsp. infantis* y *B. bifidum* poseen muchas enzimas glicósido hidrolasas y pueden degradar una amplia gama de HMO estructuralmente distintos, *B. longum subsp. longum* y *B. breve*, generalmente pueden degradar solo HMO de núcleo neutro, especialmente LNT.

La degradación de los HMO libera moléculas tales como fucosa, N-acetilglucosamina o ácido siálico que pueden alimentar de forma cruzada otras bifidobacterias, así como otras especies bacterianas que muestran una capacidad limitada para utilizar los HMO por sí solas, como ocurre con *Lactobacillus*, varias especies de *Bacteroides* y *Akkermansia muciniphila*. Estas especies suelen ser menos abundantes en la microbiota intestinal de los lactantes amamantados en comparación con *B. infantis* y *B. bifidum*, pero pueden desempeñar funciones importantes y especializadas, por ejemplo, en la producción de metabolitos, la modulación inmunitaria y la degradación de la mucina.

Además, metabolitos derivados de la degradación de los HMO como son el acetato y el lactato, son responsables del bajo pH que se encuentra en las heces de los bebés amamantados, dificultando el crecimiento de especies patógenas oportunistas.

Más allá de su efecto en la composición de la microbiota del lactante, la evidencia también indica que los HMO tienen funciones biológicas específicas:

- 1°. Debido a que estructuralmente son similares a glicanos de superficie que sirven como lugares de unión de los patógenos a la mucosa digestiva, los HMO actúan como señuelos uniéndose a los patógenos y evitando su adhesión a la mucosa. Por otro lado, son capaces de modificar la expresión de dichos glicanos en la superficie de las células del epitelio intestinal, impidiendo también la adhesión de patógenos por dicha vía.
- 2°. Algunos HMO específicos interfieren en la formación de *biofilms* de bacterias, destacando las del género *Streptococcus* y, en particular por su relevancia clínica, *S. agalactiae* Grupo B. Trabajos in vitro demuestran que mezclas de HMO inhiben su crecimiento y alteran la estructura de su *biofilm* hasta en un 93%.
- 3°. Diferentes HMO son capaces de modular el funcionamiento del sistema inmunológico neonatal mediante su unión con lectinas que se encuentran en la superficie celular de diferentes tipos de células humanas, especialmente las células inmunes.
- 4°. Las especies de *Bifidobacterium* que utilizan HMO también son las principales productoras de un conjunto limitado de catabolitos de aminoácidos aromáticos, a saber, indol-lactato, fenil-lactato y 4-hidroxifenil-lactato. Estos metabolitos se producen cuando las bacterias crecen en HMO y tienen acceso a los aminoácidos aromáticos triptófano, tirosina y fenilalanina, también contenidos en la LM. Son sustancias capaces de interactuar con receptores expresados en las células inmunes, con potencial inmunomodulador.
- 5°. Diversos trabajos muestran que determinados HMO pueden reducir la permeabilidad mediante la modulación de la transcripción de ARN mensajero y la expresión de proteínas de varias moléculas clave para la función de barrera intestinal como ZO-1, muc2 y claudina.

6°. Los HMO (especialmente fucosilados y sialilados) se consideran uno de los componentes bioactivos de la LM que contribuyen al desarrollo neurológico, bien a través de estímulos vehiculizados por el sistema nervioso entérico y el nervio vago, bien como fuente de ácido siálico que es un componente esencial de los gangliósidos cerebrales.

## Microbioma de la LM

Se considera que la LM interviene en el desarrollo de la microbiota intestinal del recién nacido, por una parte, otorgando nutrientes para el crecimiento de especies bacterianas específicas como *Bifidobacterium* spp., y por otra mediante la transferencia vertical de especies bacterianas pioneras.

Contrariamente a lo que se pensaba inicialmente, la LM no es estéril sino que contiene una amplia variedad de microorganismos (arqueas, levaduras, virus, bacterias) que forman un microbioma complejo. Las bacterias que se aíslan en la LM, generalmente son microorganismos Gram positivos, siendo dominantes los géneros *Streptococcus* y *Staphylococcus*, seguidos de *Corynebacterium* y *Cutibacterium*. Bacterias lácticas (*Lactococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Weissella*) y las pertenecientes al género *Bifidobacterium* también se pueden aislar en la LM pero con menor frecuencia.

La concentración bacteriana en la LM suele ser baja, entre  $10^2$  y  $10^3$  ufc/ml en condiciones fisiológicas pero puede oscilar entre un nivel indetectable (tras tratamientos antibióticos) o alcanzar cifras de  $10^6$  ufc/ml (en casos de mastitis).

El origen de las bacterias que forman la microbiota de la LM no está totalmente establecido, postulándose que procedan principalmente de tres fuentes:

- La cavidad oral del niño y el flujo retrógrado de la LM desde la boca del bebé hasta los conductos lácteos de la mujer.
- La microbiota bacteriana de la piel que coloniza la glándula mamaria a través del pezón
- El tracto digestivo materno (vía entero-mamaria). Esta ruta explicaría la presencia en la LM de especies anaerobias estrictas propias del ámbito intestinal que no sobrevivirían en las condiciones aeróbicas de la boca del niño y en la piel de la madre e implica que se produciría una traslocación de bacterias a través del epitelio intestinal que serían vehiculizadas junto a células dendríticas a través del sistema linfático a diferentes partes, incluida la glándula mamaria.

Se describen diversos factores como posibles moduladores de la composición del microbioma de la LM (genética, etnia, ubicación geográfica, ritmo circadiano, edad, dieta, estado de salud e índice de masa corporal maternos, modo de parto, edad gestacional, paridad, terapias y suplementos alimenticios, perfil de HMO...) aunque, el conocimiento actual sobre el impacto que algunos de ellos pueden tener en las comunidades microbianas de la LM y el papel exacto que la microbiota de la LM puede tener en la salud materno-infantil es actualmente limitado.

Además de ser fuente de los primeros colonizadores del intestino del lactante y un medio de transferencia de bacterias beneficiosas de la madre a su bebé, las bacterias de la LM tienen un impacto significativo en la conformación de la microbiota de la cavidad oral, la nasofaringe y el tracto respiratorio del lactante. Asimismo, se postula que podrían actuar como probióticos proporcionando estímulos antigénicos tempranos con un efecto beneficioso sobre la maduración del sistema inmunitario intestinal y tener implicaciones en la patogénesis del cáncer de mama y en algunos de los resultados adversos asociados con los implantes mamarios.

## Ventana de oportunidad

Estudios en animales libres de gérmenes (germ-free) han demostrado que la ausencia de microbiota en el periodo neonatal impide que se alcance una homeostasis fisiológica. Cuando a estos animales se les restaura la microbiota en etapas tempranas de la vida se consigue restaurar la homeostasis. Sin embargo, esto no se logra si el restablecimiento de la microbiota tiene lugar en etapas posteriores o si se realiza la colonización con ausencia de determinadas especies bacterianas. Esto sugiere que existe una ventana temporal (“ventana de oportunidad”) durante la cual una adecuada microbiota da lugar a un correcto desarrollo mientras que situaciones de disbiosis en dicho periodo pueden repercutir en la funcionalidad posterior de diferentes sistemas.

Cada vez hay más evidencias de estudios de cohortes y animales que relacionan cambios en la microbiota intestinal en las primeras etapas de la vida con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades no transmisibles digestivas, inmunitarias, metabólicas y neurológicas en etapas tempranas y posteriores de la vida.

Incluso diversos eventos durante la gestación vinculados con la microbiota materna son determinantes críticos de la predisposición de los hijos a padecer enfermedades más adelante en la vida. Estudios experimentales en ratones establecen claramente la relación entre tipo de microbiota intestinal materna, generación de metabolitos en la gestación y desarrollo posterior de alteraciones metabólicas, inmunológicas o neurológicas en su descendencia.

En la actualidad se postula la existencia de una ventana de oportunidad que incluiría la gestación y al menos los dos primeros años de vida en la que las características de la microbiota de la madre y el niño serían determinantes para su desarrollo y salud futura.

## Disbiosis en la colonización temprana

Situaciones de disbiosis en las primeras etapas de la vida pueden tener consecuencias para la salud en etapas posteriores de la vida (p. ej., enterocolitis necrotizante, enfermedad celíaca, asma, alergias, trastornos del espectro autista, sobrepeso/obesidad, diabetes y retraso del crecimiento). Aunque existe una falta de definición de la denominada “microbiota

saludable”, hay consenso en considerar como referencia aquella que presenta un lactante a término, nacido por vía vaginal, alimentado con LM y no expuesto a antibióticos. Algunos autores llegan a definir marcadores de disbiosis en edades tempranas como la reducción en la cantidad y el retraso en la colonización por *Bifidobacterias*, la disminución de los *Bacteroides* y el desequilibrio entre el índice *Firmicutes/Bacteroides* o niveles elevados de *Enterobacterias*.

La microbiota intestinal del lactante se considera actualmente un objetivo potencial para intervenciones preventivas y terapéuticas contra enfermedades y se postulan estrategias en etapas tempranas de la vida encaminadas a revertir las desviaciones en la microbiota causadas por factores como la cesárea, el uso de antibióticos, la prematuridad o la alimentación con fórmula, entre las que destacan:

- Medidas dietéticas y el uso de probióticos, prebióticos o simbióticos en la madre y/o el niño.
- En caso de no poder mantener la LM exclusiva, el empleo de fórmulas de lactantes suplementadas con HMO, postbióticos, probióticos y simbióticos
- Trasplante de microbiota fecal y transferencia de microbiota vaginal (siembra vaginal) al nacimiento en niños nacidos por cesárea.

## Bibliografía

- Kaporchali FR, Cresci, GAM. Early-life gut microbiome—The importance of maternal and infant factors in its establishment. *Nutr Clin Pract.* 2020; 35: 386-405.
- Laursen ME. Gut microbiota development: Influence of diet from infancy to toddlerhood. *Ann Nutr Metab.* 2021; 77(suppl 3): 21-34.
- Vélez-Ixta JM, Juárez-Castelán CJ, Ramírez-Sánchez D, Lázaro-Pérez NdS, Castro-Arellano JJ, Romero-Maldonado S, et al. Post natal microbial and metabolite transmission: The path from mother to infant. *Nutrients.* 2024; 16: 1990.
- Selma-Royo M, Dubois L, Manara S, Armanini F, Cabrera-Rubio R, Valles-Colomer M, et al. Birthmode and environment-dependent microbiota transmission dynamics are complemented by breastfeeding during the first year. *Cell Host Microbe.* 2024; 32: 996-1010.
- Wichmann A. Biological effects of combinations of structurally diverse human milk oligosaccharides. *Front Pediatr.* 2024; 12: 1439612.
- Fernández L, Pannaraj PS, Rautava S, Rodríguez JM. The microbiota of the human mammary ecosystem. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 586667.
- Dombrowska-Pali A, Wiktorczyk-Kapischke N, Chrustek A, Olszewska-Słonina D, Gospodarek-Komkowska E, Socha MW. Human milk microbiome. A review of scientific reports. *Nutrients.* 2024; 16: 1420.
- 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.
- Henrick BM, Rodríguez L, Lakshminanth T, Pou C, Henckel E, Arzoomand A, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell.* 2021; 184: 3884-98.
- Dargenio VN, Cristofori F, Brindicci VE, Schettini F, Dargenio C, Castellaneta SP, et al. Impact of *Bifidobacterium longum* subspecies infantis on pediatric gut health and nutrition: Current evidence and future directions. *Nutrients.* 2024; 16: 3510.
- Wang S, Cui J, Jiang S, Zheng C, Zhao J, Zhang H, Zhai Q. Early life gut microbiota: Consequences for health and opportunities for prevention. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024; 64(17): 5793-817.

# Postbióticos: tendencias de futuro en el abordaje de la salud intestinal

Anna Paré Vidal

Farmacéutica y dietista-nutricionista.

Correspondencia: apare001@cofb.net

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):41-43

## Introducción

A los términos probióticos, prebióticos y simbióticos, hace algunos años que se ha unido el de postbióticos. Las primeras definiciones de postbióticos se referían a las sustancias producidas por los probióticos de la microbiota intestinal al fermentar la fibra de la dieta, que ejercían efectos metabólicos y/o inmunomoduladores en el huésped. Es decir, compuestos solubles generados del metabolismo de los probióticos y liberados al medio extracelular, y que tenían actividad beneficiosa sobre la salud.

En 2019, la *International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics* (ISAPP) reunió un panel de expertos para revisar las diferentes definiciones que habían ido apareciendo en la literatura científica sobre el término postbiótico (también conocidos como microorganismos muertos o fantasma, probióticos inactivados, paraprobióticos o probióticos no viables) y en septiembre de 2021 publicó un documento de consenso en la revista *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* con la definición actualizada de postbióticos y sus efectos en la salud del huésped.

Según dicho documento, se define un postbiótico como una preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confiere un beneficio para la salud del huésped. Entre los componentes de un postbiótico se incluyen células microbianas inanimadas y/o fragmentos o estructuras de células microbianas (como los componentes de la pared celular o las proteínas de membrana), con o sin metabolitos sintetizados por las bacterias.

Mientras que los probióticos son microorganismos vivos, que cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped, los postbióticos están formados por componentes inertes.

Por ejemplo, *Akkermansia muciniphila*, previamente pasteurizada mediante un tratamiento térmico suave, en forma de proteínas de membrana y componentes de la pared celular y que ha demostrado tener un beneficio en la mejora del síndrome metabólico en individuos con sobrepeso y obesidad, incluso mejor que la bacteria viva.

## Características de los postbióticos

El documento de consenso de la ISAPP incluye las siguientes características de un postbiótico: que sea seguro para el uso previsto, que tenga eficacia demostrada en el huésped (puede incluir humanos, animales de compañía o ganado), que el lugar de acción no se limite al intestino y puedan administrarse en cualquier superficie del huésped (cavidad bucal, intestino, piel, tracto urogenital o nasofaringe, estando la administración parenteral fuera del alcance de los mismos), que pueda contener células microbianas deliberadamente inactivadas o componentes celulares (con o sin metabolitos) que contribuyan a los beneficios para la salud observados, y que derive de un microorganismo aunque no necesariamente de un probiótico.

Asimismo, no se consideran postbióticos los virus, las vacunas, filtrados sin componentes celulares, componentes microbianos purificados (por ejemplo, proteínas, péptidos o exopolisacáridos) ni metabolitos microbianos purificados o sintetizados químicamente (por ejemplo, ácidos orgánicos o ácidos grasos de cadena corta).

En base a estas características, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) acetato, butirato y propionato, que son metabolitos generados durante la fermentación de la fibra dietética por parte de la microbiota intestinal y que tienen implicaciones importantes en la salud a nivel local y sistémico,

pueden considerarse postbióticos cuando son generados por las bacterias de la microbiota pero no cuando han sido producidos químicamente.

Tampoco se incluyen en la definición, compuestos derivados de microorganismos no definidos. Por ejemplo, muchos alimentos fermentados tradicionales como, por ejemplo, el chucrut o el kimchi, se elaboran mediante la acción de cultivos mixtos no definidos, y un producto de este tipo no podría utilizarse para la preparación de un postbiótico. En cambio, si se trata de productos fermentados elaborados con microorganismos definidos, como es el caso del yogur o el kéfir, sí que podría considerarse postbiótico.

La definición de postbióticos también ha dado paso a una nueva generación de fórmulas infantiles con una composición más similar a la leche materna al incluir compuestos bioactivos como metabolitos bacterianos que pueden reforzar el sistema inmunitario del recién nacido a través de la microbiota, mejorar trastornos digestivos menores, reducir la incidencia de infecciones o la prevalencia de dermatitis atópica.

## Tipos de postbióticos

Dentro de los componentes considerados postbióticos se encuentran los siguientes: sobrenadantes libres de células, células microbianas inactivadas, componentes de la pared celular, enzimas, AGCC, exopolisacáridos y otros metabolitos bioactivos (vitaminas, aminoácidos aromáticos y derivados de fenoles).

Los sobrenadantes libres de células que contienen metabolitos biológicamente activos secretados por bacterias y levaduras en el líquido circundante se pueden obtener directamente de los cultivos celulares. Después de un período de incubación, los microbios se centrifugan y luego se eliminan. Finalmente, la mezcla resultante se filtra para garantizar la esterilidad. Se consideran agentes antiinfecciosos de interés en el tratamiento de la diarrea, pueden tener actividad antiinflamatoria y acelerar la cicatrización y regeneración de la barrera intestinal.

Entre los fragmentos de la pared celular se encuentran muchos componentes inmunogénicos que pueden provocar una respuesta inmunitaria específica o presentar actividad inmunorreguladora.

Dentro de las enzimas producidas por los microorganismos destacan las enzimas antioxidantes como glutatión peroxidasa, peróxido dismutasa, catalasa y NADH-oxidasa, que desempeñan papeles clave en la lucha contra las especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo.

Los AGCC son un subconjunto de los ácidos grasos saturados con seis o menos átomos de carbono. Los más conocidos son los ácidos acético, propiónico y butírico, que pueden formar las sales de ácidos grasos correspondientes (es decir, acetato, propionato y butirato). Se producen por fermentación de la fibra dietética por parte de la microbiota intestinal y afectan varios aspectos de la salud, incluido el

bienestar gastrointestinal, la utilización de energía, la funcionalidad del sistema inmunológico, la respuesta inflamatoria y el eje intestino-cerebro.

Los exopolisacáridos son una subclase de polisacáridos que constituyen la estructura de la pared celular de las bacterias y se caracterizan por una menor adhesión a la superficie celular en comparación con los polisacáridos capsulares. Pueden ser sintetizados por una amplia gama de especies bacterianas y ejercen un papel protector de la homeostasis intestinal.

## Ventajas potenciales de los postbióticos

A diferencia de los probióticos, que como microorganismos vivos son vulnerables al oxígeno, al calor, al pH ácido del estómago y a las enzimas digestivas, los postbióticos son generalmente más estables.

Esto implica ventajas a nivel de estandarización, transporte y almacenamiento que alarga el período de conservación y la vida útil del producto (pueden conservarse a temperatura ambiente), la dosificación no se ve afectada por la viabilidad de las células microbianas y pueden administrarse junto con un tratamiento antibiótico sin que pierdan su eficacia.

A nivel de seguridad, debido a que carecen de microorganismos vivos, no son viables y no se replican en el intestino, los postbióticos presentan una alternativa más segura a los probióticos para individuos inmunocomprometidos o pacientes gravemente enfermos. No se conocen riesgos de transferencia de genes, ni interferencia con la colonización normal de la microbiota intestinal en recién nacidos, ni riesgos de bacteriemia y fungemia.

Sin embargo, tanto su eficacia como seguridad tienen que ser contrastados.

## Efectos beneficiosos de los postbióticos sobre la salud

La capacidad de un postbiótico para ejercer un efecto beneficioso sobre la salud en el huésped puede estar mediada por diferentes mecanismos de acción. En algunos casos, estos son similares a los conocidos para los probióticos y prebióticos. El documento de consenso de la ISAPP describe los siguientes cinco mecanismos de acción principales:

- Modulación de la composición de la microbiota intestinal.
- Mejora de las funciones de barrera epitelial.
- Modulación de las respuestas inmunitarias locales y sistémicas.
- Modulación de las respuestas metabólicas sistémicas.
- Señalización sistémica a través del sistema nervioso.

Se han llevado a cabo muchas investigaciones sobre los postbióticos, incluyendo estudios clínicos, *in vitro* y en animales. En los seres humanos, los postbióticos han demostrado poder mejorar funciones fisiológicas, y prevenir y

tratar enfermedades como las patologías gastrointestinales, las infecciones del tracto respiratorio y las alergias. En el contexto de las enfermedades gastrointestinales, han sido especialmente estudiados en el síndrome del intestino irritable y en las enfermedades inflamatorias intestinales Crohn y colitis ulcerosa, observándose mejoras de los síntomas como dolor, malestar abdominal, distensión abdominal y hábitos intestinales anormales.

### Ácidos grasos de cadena corta en el abordaje de la salud intestinal

Dentro de los AGCC, el butirato destaca por ser el principal metabolito energético utilizado por los colonocitos y un elemento clave para el mantenimiento y restablecimiento de la integridad de la mucosa y el epitelio intestinal. Ha demostrado tener un papel fundamental en modular la respuesta inmunitaria y la homeostasis intestinal, ejerce efecto antiinflamatorio al actuar sobre el factor nuclear kappa B y reducir la expresión de citocinas proinflamatorias. También presenta efecto protector frente al cáncer de colon y recto, posiblemente mediado por el bloqueo de las histonas desacetiladas, que controlan la expresión génica en las células.

La producción de butirato puede verse disminuida en dietas con bajo contenido en fibra, tratamiento con antibióticos, infecciones gastrointestinales y otros factores que puedan alterar la ecología y composición de la microbiota intestinal como procedimientos radioterápicos y determinadas quimioterapias.

Dentro de las personas que pueden tener reducida la síntesis de butirato por bajo consumo de fibra se encuentran los pacientes que siguen una dieta baja en carbohidratos fermentables conocida como FODMAPs, por sus siglas en inglés (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*, que significa oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables).

La administración de butirato y compuestos butirogénicos han demostrado ser beneficiosos en el contexto de las patologías intestinales, principalmente en aquellas que cursan con disbiosis, inflamación del epitelio intestinal y aumento de la permeabilidad intestinal (enfermedades inflamatorias intestinales y síndrome del intestino irritable).

### Conclusión y tendencias de futuro

Los postbióticos representan una nueva generación de herramientas terapéuticas con aplicaciones en el mantenimiento de la salud intestinal y sistémica. En comparación con los probióticos y prebióticos, presentan ventajas en términos de estabilidad, seguridad y estandarización de dosis. Su mecanismo de acción, basado en la interacción directa con el sistema inmunológico y metabólico sin necesidad de colonización intestinal, los convierte en una alternativa inno-

vadora en la modulación de la microbiota y en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas.

A día de hoy, con fecha a enero de 2025, disponemos en España de complementos alimenticios que se venden en las farmacias con lisados bacterianos en formato líquido y distintas presentaciones con butirato sódico, butirato cálcico o triglicéridos de butirato (tributirina) en formato de cápsulas o sobres, ya sea como ingrediente único o en sinergia con vitaminas o minerales de interés en la salud intestinal como son las vitaminas A, D, E y el zinc.

El avance en la investigación de postbióticos abre nuevas perspectivas en la formulación de nuevos productos, terapias personalizadas y su integración en estrategias de nutrición de precisión, con el potencial de mejorar la salud de la población a través de intervenciones basadas en la microbiota intestinal.

### Bibliografía

- Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019; 25: 1096-103.
- Hodgkinson K, El Abbar F, Dobranowski P, et al. Butyrate's role in human health and the current progress towards its clinical application to treat gastrointestinal disease. *Clin Nutr*. 2023; 42(2): 61-75.
- Ji J, Jin W, Liu SJ, Jiao Z, Li X. Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm* (2020). 2023; 4(6): e420.
- Li HY, Zhou DD, Gan RY, et al. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: A narrative review. *Nutrients*. 2021; 13(9): 3211.
- Manrique Vergara D, González Sánchez ME. Ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico) y patologías intestinales. *Nutr Hosp*. 2017; 34(Supl. 4): 58-61.
- Recharla N, Geesala R, Shi XZ. Gut microbial metabolite butyrate and its therapeutic role in inflammatory bowel disease: A literature review. *Nutrients*. 2023; 15(10): 2275.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 649-67.
- Russo E, Giudici F, Fiorindi C, Ficari F, Scaringi S, Amedei A. Immunomodulating activity and therapeutic effects of short chain fatty acids and tryptophan post-biotics in inflammatory bowel disease. *Front Immunol*. 2019; 10: 2754.
- Shin Y, Han S, Kwon J, et al. Roles of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2023; 15(20): 4466.
- Song D, Wang X, Ma Y, Liu NN, Wang H. Beneficial insights into postbiotics against colorectal cancer. *Front Nutr*. 2023; 10: 1111872.
- Sun J, Chen S, Zang D, Sun H, Sun Y, Chen J. Butyrate as a promising therapeutic target in cancer: From pathogenesis to clinic (Review). *Int J Oncol*. 2024; 64(4): 44.
- Thorakkattu P, Khanashyam AC, Shah K, et al. Postbiotics: Current trends in food and pharmaceutical industry. *Foods*. 2022; 11(19): 3094.
- Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The concept of postbiotics. *Foods*. 2022; 11(8): 1077.
- Zhang W, Zhang Y, Zhao Y, et al. A comprehensive review on dietary polysaccharides as prebiotics, synbiotics, and postbiotics in infant formula and their influences on gut microbiota. *Nutrients*. 2024; 16(23): 4122.
- Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics-A step beyond pre- and probiotics. *Nutrients*. 2020; 12(8): 2189.

# Disbiosis intestinal por consumo de antibióticos y otros fármacos

Guillermo Álvarez Calatayud

*Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

Correspondencia: galvarezcalatayud@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):44-46

## Introducción

Los antibióticos son eficaces contra muchas infecciones por lo que se considera que es uno de los mayores avances médicos del último siglo. Junto con las vacunas, han salvado millones de vidas en todo el mundo. Suelen ser eficaces frente a muchas infecciones bacterianas, algunas muy graves, no debiendo emplearse en infecciones víricas como los cuadros catarrales y la gripe. Su mal empleo y abuso indiscriminado está aumentando las resistencias a los mismos, sobre todo, en aquellos grupos de población que más lo pueden necesitar como los ancianos con infecciones graves con las nefastas consecuencias que esto nos puede acarrear en un futuro.

## Diarrea asociada a los antibióticos

La diarrea asociada a los antibióticos (DAA) es la aparición del aumento del número de deposiciones, generalmente, de menor consistencia con la toma de los antibióticos que puede aparecer desde el inicio del tratamiento hasta 3-8 semanas después, siendo inexplicable por otra causa. Esto se produce porque los antibióticos alteran la microbiota intestinal. Así, además de combatir a los microorganismos que nos están provocando la infección como efecto colateral también destruyen las bacterias beneficiosas que tenemos en nuestro intestino pudiendo proliferar otras bacterias perjudiciales.

El espectro clínico abarca desde la diarrea leve y autolimitada acompañada de dolor abdominal, que cede espontáneamente sin complicaciones, hasta cuadros graves de colitis con diarrea abundante, fiebre alta, peritonismo y sepsis, pudiendo poner en peligro la vida del paciente. La gravedad de la diarrea va a estar determinada por el desarrollo de complicaciones, fundamentalmente alteraciones hidroelectrolíticas, megacolon tóxico (dilatación masiva del intestino grueso con

fallo del organismo por diseminación de la infección, que obliga a una intervención quirúrgica) o la evolución a colitis pseudomembranosa, sobre todo en la población anciana.

Este trastorno se presenta con bastante frecuencia, calculándose que un tercio de la población lo padece cuando consume antibióticos, siendo más frecuente en niños y en ancianos. A veces es tan importante, que nos puede hacer suspender el tratamiento antibiótico. Prácticamente todos los antibióticos tanto si se administra por vía oral o como parenteralmente, pueden desencadenarla, aunque es más habitual con aquellos de amplio espectro o que sean efectivos frente a bacterias anaerobias, como aminopenicilinas, cefalosporinas y clindamicina. En España, la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico es la causa más frecuente.

## Disbiosis intestinal como causa

La microbiota intestinal se comporta como todo un ecosistema que juega un papel fundamental en la protección frente a las enfermedades infecciosas aunque también es importante en el desarrollo y mantenimiento del sistema inmunológico actuando en la prevención de la aparición de alergias en los lactantes y de enfermedades autoinmunes en el adolescente y adulto. Además, interviene eficazmente en la nutrición óptima desde la primera infancia cooperando en la síntesis de vitaminas y aminoácidos esenciales.

Este desarrollo paralelo del microbioma intestinal y el sistema inmunológico puede tener una importancia capital mientras la microbiota se está desarrollando, sobre todo en los dos primeros años de vida. Hay factores beneficiosos como la lactancia materna, el parto natural o una alimentación equilibrada durante la primera infancia y otros perjudiciales, destacando las cesáreas, la lactancia artificial, la

excesiva esterilización del mundo occidental y, por supuesto, el consumo de antibióticos.

Hay estudios que han relacionado un abuso de antibióticos durante la etapa de lactante con mayor probabilidad de padecer alergias, asma, dermatitis atópica, obesidad, diabetes, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca en un futuro. En los pacientes ancianos es frecuente que se produzcan una diarrea recidivante por *Clostridioides difficile* con un difícil tratamiento y complicaciones, en ocasiones, muy graves.

## Empleo de probióticos

Desde hace años es conocido el empleo de probióticos para restaurar y reequilibrar la microbiota alterada por el consumo de antibióticos y, por ello, su asociación reduce el riesgo de diarrea asociada a los mismos, siendo una opción terapéutica cada vez más aceptada y extendida por parte de médicos y farmacéuticos. Se ha demostrado que su uso con cepas específicas evitaría la disbiosis intestinal en edades tempranas de la vida y unido a unos hábitos de vida saludables seguramente disminuirá la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, la diabetes o las alergias.

Una reciente revisión (Kopacz K et al., 2022) que incluye 17 ensayos clínicos prospectivos controlados con 3.631 pacientes, sigue concluyendo que el uso de probióticos reduce el riesgo de DAA un 51% (RR 0,49 [IC 95%, 0,36-0,66, I<sup>2</sup>= 58%]). Sin embargo, solo algunas cepas probióticas han demostrado en numerosos ensayos clínicos bien diseñados que cuando se asocian con los antibióticos puede disminuir la aparición de diarrea asociada en un alto porcentaje. Debemos elegir, por ese motivo, aquellas cepas que hayan demostrado eficacia y que son las recomendadas por las principales guías de práctica clínica como la de la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) o la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica (ESPGHAN) con un nivel de evidencia alto y un grado de recomendación fuerte. Así, las cepas con mayor evidencia científica son el *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) y la levadura *Sacharomyces boulardii*, estando avalado su empleo por numerosos estudios, revisiones sistemáticas y metanálisis tanto en eficacia como en seguridad. Hay que tener en cuenta que es muy importante iniciar el tratamiento con el probiótico desde que empezamos a tomar el antibiótico y mantenerlo, como mínimo, hasta que acabamos con él, aunque se aconseja prolongarlo entre 1-2 semanas más para evitar los efectos negativos que produce el medicamento sobre nuestra microbiota. La toma de los lactobacilos (no así de las levaduras) debe espaciarse al menos 2-3 horas del antibiótico para evitar que éste minimice los efectos preventivos del probiótico.

En resumen, siempre que consumamos un antibiótico deberíamos asociarlo a una cepa probiótica con la mayor evidencia científica y no es necesario haber presentado anteriormente una diarrea por antibióticos. Cualquier grupo de población puede beneficiarse de sus efectos beneficiosos cuando

tomemos antibióticos siendo seguro para embarazadas, niños y ancianos. Solo en determinados casos como en los pacientes inmunodeprimidos se debería evitar su empleo, aunque debe ser el médico el que aconseje o no su tratamiento.

## Fármacos y microbiota

Existe una interacción bidireccional compleja entre la microbiota intestinal y los fármacos no antibióticos de uso común. Los inhibidores de la bomba de protones, la metformina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, estatinas, AINE (naproxeno), analgésicos opiáceos y los laxantes, entre muchos otros, afectan la composición y función del microbioma intestinal. Todos estos fármacos pueden tener un impacto negativo en la microbiota intestinal. Este efecto de los fármacos sobre la microbiota intestinal debe ser valorado como parte de su mecanismo de acción tanto en modelos animales *in vivo* y, posteriormente, en ensayos clínicos.

Por otro lado, las bacterias intestinales podrían modular la eficacia y la toxicidad de los fármacos y la microbiota intestinal podría influir en la eficacia y seguridad de fármacos por diferentes mecanismos, alterando su biodisponibilidad, bioactividad o toxicidad. Como afirma Aldo Maruy, la microbiota intestinal puede participar en la biotransformación de diferentes fármacos a través de diversos mecanismos directos o indirectos: secreción de enzimas microbianas (sulfasalazina, laxantes); secuestro de drogas del sitio de acción (L-Dopa); transportadores bacterianos que cambian la eficacia de los medicamentos (antibióticos); producción de metabolitos microbianos (paracetamol); recirculación enterohepática (irinotecan); metabolismo de los ácidos biliares y modulación de la absorción sistémica de fármacos (estatinas); expresión de metabolizadores y transportadores (verapamilo).

De este modo, los inhibidores de la bomba de protones, seguramente, uno de los medicamentos más empleados en el mundo, provocarían una disminución en la abundancia de bacterias comensales del intestino. También causarían un aumento de bacterias de la cavidad oral. Todo ello sería consecuencia de la combinación de dos mecanismos: impacto indirecto por los cambios en el pH gastrointestinal (bacterias orales) e impacto directo a través de la inhibición de ciertas bacterias intestinales. Estos cambios dependen de la clase y de la dosis (dosis más altas parecen estar asociadas con alteraciones microbianas más importantes). Su consumo también parece producir una disminución de la resistencia a la colonización por infecciones entéricas (*Clostridium difficile*, *Campylobacter* y *Salmonella*). Esta disbiosis podría tener influencia en el desarrollo de la microbiota intestinal en la vida temprana y su potencial influencia en enfermedades en la edad adulta (obesidad). Por ese motivo, las comunidades médica y farmacéutica deben comenzar a repensar su uso crónico y generalizado y su disponibilidad de venta libre.

En cuanto a la metformina, antidiabético oral que inhibe

la gluconeogénesis hepática, los estudios sugieren que algunos de sus efectos beneficiosos están mediados por el microbiota intestinal, aunque es difícil distinguir entre el efecto del fármaco de los cambios de diabetes en el microbioma. Parece que incrementa la diversidad bacteriana (*Akkermansia muciniphila* y *Clostridium cocleatum*) y la proporción de especies productoras de AGCC (butirato) y un aumento significativo de *Escherichia coli* y reducción del género *Intestinibacter*. Incluso, los efectos secundarios reportados (náuseas, diarrea y distensión abdominal) podrían atribuirse al aumento de factores de virulencia y genes del metabolismo de gases, derivados de un aumento de especies de *E. coli*, inducidos por metformina.

Por último, Cussotto et al., 2019 han evaluado el papel que pueden jugar estos cambios microbianos (tanto los efectos in vivo como in vitro) en las personas que consumen fármacos psicótrópos (antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, analgésicos opioides) y drogas de abuso, alcohol, nicotina y xantinas. Aunque los resultados hasta ahora provienen principalmente de estudios *in vitro* con cepas aisladas, por lo que son necesarios más ensayos, el objetivo sería conocer si los cambios microbianos mediados por estos fármacos son mecanismos de acción complementarios o son responsables de los efectos terapéuticos. Para ello sería importante saber cuál es el impacto de las combinaciones de medicamentos sobre el microbioma. Todo esto tendría implicaciones en el desarrollo de nuevos psicofármacos.

### Farmacomicrobiómica

Seguramente en el futuro se deberá tener en cuenta el estudio del microbioma en los análisis farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos ya conocidos y en el desarrollo de nuevos fármacos. Además, la secuenciación del microbioma formará parte de la práctica clínica y nos ayudará, entre otras consideraciones: para investigar la eficacia o los efectos secundarios de los fármacos, como biomarcador diagnóstico y pronóstico en los pacientes y en la selección de individuos para ensayos clínicos.

De este modo, la microbiota se ha convertido en un nuevo e importante protagonista a considerar en la farmacología personalizada o de precisión. La farmacomicrobiómica tendrá al menos dos aplicaciones clínicas: combinar microbiomas personales y perfiles genéticos para predecir mejor la respuesta a la medicación con los mínimos efectos secundarios y modular el microbioma intestinal para mejorar la eficacia del fármaco a nivel individual. El objetivo final será una mayor eficacia terapéutica con menores efectos secundarios.

En conclusión, un conocimiento real sobre cómo interactúa el microbioma intestinal con los medicamentos de uso común permitirían optimizar la eficacia del tratamiento farmacológico, minimizando los efectos secundarios. Aunque, igual que los antibióticos, muchos fármacos tienen la suficiente evidencia científica para ser prescritos y recomendados en diferentes patologías, los profesionales sani-

tarios deberíamos hacer un uso racional de los mismos. De momento, contamos con intervenciones para modular el microbioma intestinal con una dieta equilibrada y el empleo de probióticos, prebióticos y la transferencia de microbiotas que pueden ser claves.

### Bibliografía general

- Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017; 28(6): 1368-79.
- Colotti G, Rinaldi T. The central role of gut microbiota in drug metabolism and personalized medicine. *Future Med Chem*. 2020; 12(13): 1197-200.
- Cussotto S, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Psychotropics and the Microbiome: a Chamber of Secrets... *Psychopharmacology (Berl)*. 2019; 236(5): 1411-32.
- Flowers SA, Bhat S, Lee JC. Potential implications of gut microbiota in drug pharmacokinetics and bioavailability, pharmacotherapy. *Rev Ther*. 2020; 40(7): 704-12.
- 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.
- Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, Eliakim R, Gangl A, Garisch J, et al; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organization Global Guidelines: probiotics and prebiotics. 2023. Disponible en: [www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html](http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4(4): CD004827.
- Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016; 65(5): 740-8.
- 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: 749-56.
- Kopacz K, Phadtare S. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(8): 1450.
- Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018; 555(7698): 623-8.
- Maruy Saito A. Medicamentos y microbiota intestinal. En: Álvarez-Calatayud G, Guarner F, eds. *Microbiota, probióticos y prebióticos*. Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2023. p. 123-6.
- Sun Ch, Chen L, Shen Z. Mechanisms of gastrointestinal microflora on drug metabolism in clinical practice. *Saudi Pharm J*. 2019; 27: 1146-56.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S et al.; on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(3): 495-506.
- Szajewska H, Canani RC, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. 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.
- Vila AV, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Comm*. 2020; 11: 362.
- Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020; 69: 1510-9.
- Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature*. 2019; 570(7762): 462-7.

# Efecto de un simbiótico en la salud muscular del adulto mayor: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo

David J. Barry<sup>1</sup>, Sara E. Caballero-Calero<sup>2</sup>, Varuni Nagulesapillai<sup>2</sup>, Marie-Laure Oula<sup>2</sup>, Joshua B. Farragher<sup>3</sup>, Andrew C. Betik<sup>4</sup>, Jackson J. Fyfe<sup>4</sup>, Lilia Convit<sup>4</sup>, Sylvie Binda<sup>2</sup>, Matthew B. Cooke<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Swinburne University of Technology. Melbourne, VIC, Australia. <sup>2</sup>Rosell Institute for Microbiome and Probiotics. Montreal, QC, Canada. <sup>3</sup>RMIT University. Melbourne, VIC, Australia. <sup>4</sup>Deakin University. Melbourne, VIC, Australia. <sup>5</sup>La Trobe University. Melbourne, VIC, Australia.

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

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):47-49

## Introducción

El envejecimiento está asociado a un incremento en la prevalencia de la sarcopenia, una condición caracterizada por un deterioro progresivo de la calidad, cantidad y fuerza de la musculatura esquelética<sup>(1,2)</sup>. A largo plazo, la sarcopenia puede llevar a una disminución del desempeño físico, la pérdida de independencia y la reducción de la calidad de vida<sup>(1,3)</sup>. En publicaciones recientes, las alteraciones en la microbiota intestinal se posicionan entre los factores que conducen a esta pérdida de salud muscular progresiva<sup>(4)</sup> y se propone la existencia de un “sarcobioma” específico como nexo para comprender las diferencias entre individuos con y sin sarcopenia<sup>(4,5)</sup>. Por ejemplo, la fragilidad en el adulto mayor se ha asociado a una disminución en la riqueza y diversidad de la microbiota a nivel de especie, variaciones en la abundancia relativa de ciertas especies bacterianas y una reducción en la actividad metabólica bacteriana<sup>(4,6-8)</sup>. Se han propuesto enfoques terapéuticos que permitan modular la composición de la microbiota intestinal como soluciones prometedoras para promover la salud muscular en el adulto mayor. Recientemente, una revisión sistemática con metaanálisis de estudios aleatorizados y controlados sobre el efecto de probióticos, prebióticos y simbióticos en indicado-

res de sarcopenia en el adulto mayor<sup>(9)</sup> ha demostrado que la suplementación con probióticos mejora la fuerza muscular, el desempeño funcional y la masa muscular, y que los prebióticos tienen un efecto positivo en la fuerza muscular<sup>(10)</sup>. Aunque estos estudios revelan aplicaciones prometedoras de la suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos, la evidencia sigue siendo limitada, en particular para estrategias simbióticas<sup>(9)</sup>.

## Objetivos

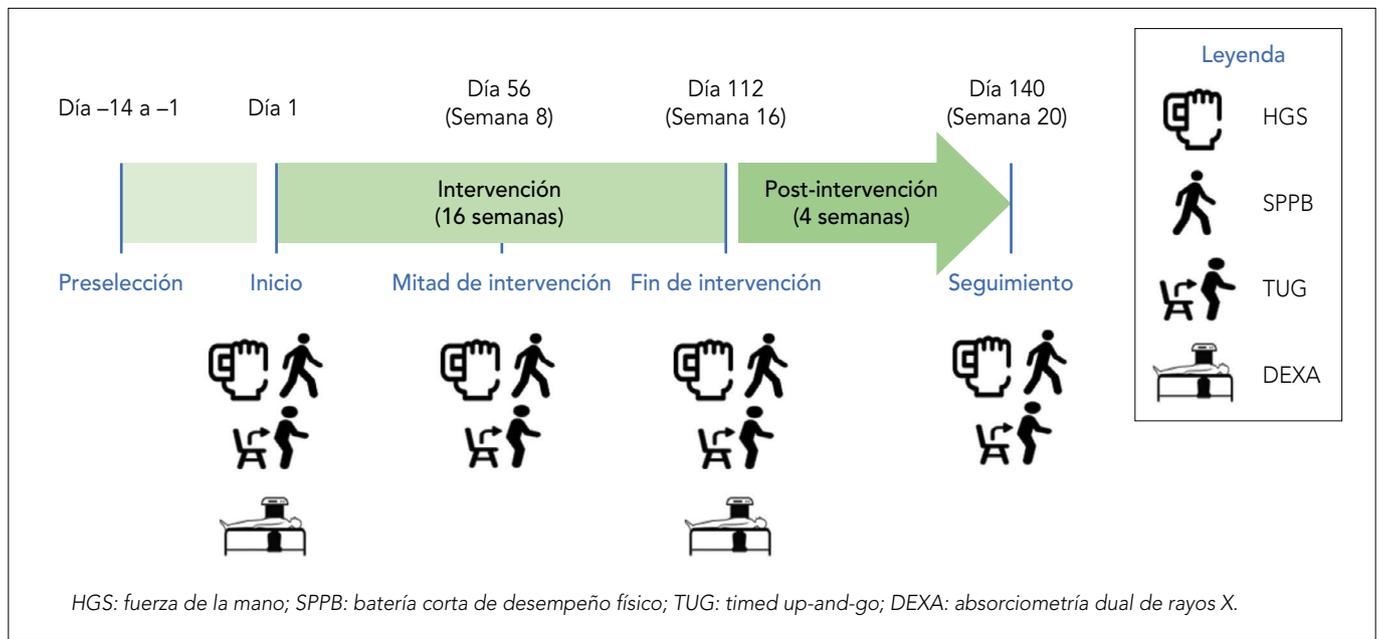
El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de una formulación simbiótica en marcadores de sarcopenia, incluyendo rendimiento funcional, fuerza y masa muscular.

## Diseño del estudio

Este estudio se diseñó como aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. El protocolo está disponible públicamente<sup>(11)</sup>.

## Población

Tras confirmar los criterios de selección, se incluyeron 70 adultos mayores sanos, de entre 65 y 80 años y que vivieran de forma independiente.



**Figura 1.** Visitas del estudio.

## Grupos e intervención

Los participantes fueron distribuidos en dos grupos aleatoriamente. Un grupo recibió la formulación simbiótica ( $n=36$ ) y el otro recibió placebo ( $n=34$ ). La formulación simbiótica consistió en un probiótico multicepa con inulina. Los participantes tomaron el suplemento diariamente durante 16 semanas. Dos participantes del grupo placebo y cuatro del grupo simbiótico se retiraron del estudio, por lo que el total de participantes que completaron todos los procedimientos del estudio fueron 64 (32 en cada grupo).

## Visitas y parámetros

La figura 1 muestra las visitas de estudio y los parámetros evaluados en cada una de ellas. Se realizaron visitas al inicio, a la mitad (semana 8) y al final (semana 16) de la toma de suplemento. La última visita se realizó 4 semanas después de finalizar la toma (semana 20). En cada una de estas visitas se evaluaron parámetros asociados a los objetivos primarios (Batería Corta de Desempeño Físico, *SPPB*; fuerza de la mano, *HGS*; y *timed up-and-go*, *TUG*), así como de objetivos secundarios (ultrasonografía muscular). Las pruebas de absorciometría dual de rayos X (*DEXA*) se realizaron al inicio y al final (semana 16) del periodo de toma de suplemento.

## Seguridad

Se retiraron seis participantes del estudio. Uno de ellos, asignado al grupo placebo, desarrolló una condición médica no aceptable según los criterios de selección y los investi-

gadores decidieron retirarlo. Otro participante, asignado al grupo simbiótico, presentó efectos secundarios que podrían atribuirse al producto en investigación y eligió retirarse del estudio. Los cuatro participantes restantes decidieron no continuar en el estudio tras la semana 8.

## Resultados

No hubo diferencia significativa entre grupos en las características de los participantes (edad, sexo, IMC, riesgo de malnutrición, actividad física, e indicadores de sarcopenia) al inicio del estudio. El cumplimiento en la toma de suplemento se calculó en base al recuento del producto en investigación devuelto al finalizar el estudio y se situó sobre el 95% en ambos grupos.

En comparación con el grupo placebo, el grupo simbiótico demostró un aumento significativo en la fuerza de la mano, *HGS* ( $\Delta 1,10$  kg vs.  $\Delta -0,42$  kg,  $p=0,024$ ) y en la puntuación total de la Batería Corta de Desempeño Físico, *SPPB* ( $\Delta 0,67$  vs.  $\Delta 0,00$ ,  $p=0,006$ ). Asimismo, se observaron mejoras significativas en la velocidad de marcha ( $\Delta -0,21$  s vs.  $\Delta 0,18$  s,  $p < 0,001$ ) y en el tiempo de *timed up-and-go*, *TUG* ( $\Delta -0,68$  s vs.  $\Delta 0,24$  s,  $p=0,001$ ). No se observaron diferencias significativas entre grupos en composición corporal ( $p > 0,05$ ). La masa grasa absoluta y relativa disminuyeron en el grupo simbiótico ( $\Delta -0,24$  kg y  $\Delta -0,26\%$ , respectivamente) y aumentaron en el grupo placebo ( $\Delta 0,03$  kg y  $\Delta 0,09\%$ , respectivamente). El análisis de ultrasonografía muscular reveló un incremento significativo del grosor del *vastus intermedius* ( $p=0,036$ ) en el grupo simbiótico en comparación con el placebo.

## Conclusión

La toma de un simbiótico durante 16 semanas mejoró el desempeño funcional y la fuerza en una población de adultos mayores independientes. Estas mejoras funcionales están apoyadas en cambios positivos concomitantes en la cantidad de masa muscular. Los simbióticos representan una solución prometedora para la prevención de sarcopenia asociada con el envejecimiento.

## Registro del estudio

*Australian New Zealand Clinical Trials Registry*  
ACTRN12622000652774.

## Bibliografía

1. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13(1): 86-99.
2. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997; 127(5): 990S-1.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48(1): 16-31.
4. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, Nouvenne A, Tana C, Del Rio D, et al. Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: Is there a gut–muscle axis? *Nutrients*. 2017; 9(12): 1303.
5. Barry DJ, Wu SSX, Cooke MB. The relationship between gut microbiota, muscle mass and physical function in older individuals: A systematic review. *Nutrients*. 2025; 17(1): 81.
6. Ticinesi A, Nouvenne A, Folesani G, Prati B, Morelli I, Guida L, et al. Multimorbidity in elderly hospitalised patients and risk of *Clostridium difficile* infection: a retrospective study with the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS). *BMJ Open*. 2015; 5(10): e009316.
7. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016; 8(1): 8.
8. Maffei VJ, Kim S, Blanchard E, Luo M, Jazwinski SM, Taylor CM, et al. Biological Aging and the Human Gut Microbiota. *J Gerontol A Biol Sci*. 2017; 72(11): 1474-82.
9. Besora-Moreno M, Llauradó E, Valls RM, Pedret A, Solà R. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on sarcopenia parameters in older adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2024 [En prensa]. doi: 10.1093/nutrit/nuae145.
10. Giron M, Thomas M, Dardevet D, Chassard C, Savary-Auzeloux I. Gut microbes and muscle function: can probiotics make our muscles stronger? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13(3): 1460-76.
11. Barry DJ, Farragher JB, Betik AC, Fyfe JJ, Convit L, Cooke MB. Investigating the effects of synbiotic supplementation on functional movement, strength and muscle health in older Australians: a study protocol for a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*. 2024; 25(1): 307.

# Microbiota, probióticos e infección por *Helicobacter pylori*

Apolinaria García-Cancino<sup>1</sup>, Angela Guidotti-García<sup>2</sup>, Cristian Parra-Sepúlveda<sup>3</sup>, Fernando Kawaguchi<sup>4</sup>, Carlos L. González<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología. Universidad de Concepción. Concepción, Chile. <sup>2</sup>Universidad Autónoma de Chile. Santiago, Chile. <sup>3</sup>Universidad de La Frontera. Temuco, Chile. <sup>4</sup>Centro Médico Eusmedical. Concepción, Chile. <sup>5</sup>Universidad Andrés Bello, Campus Concepción. Concepción, Chile.

Correspondencia: A. García-Cancino (apgarcia@udec.cl)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):50-55

## Impacto de *H. pylori* en el microbioma gástrico

La secuenciación de alto rendimiento ha revelado una variación sustancial de la composición del microbioma intra-individuo en diferentes sitios anatómicos y entre individuos para los mismos sitios anatómicos. Sin embargo, las características taxonómicas de nivel superior (ej., filo) muestran una cierta estabilidad en los individuos en sitios anatómicos específicos. Estas diferencias del sitio anatómico, así como la conservación de microorganismos observada entre hospederos humanos, proporcionan un marco importante para determinar la importancia biológica y patológica de una composición particular del microbioma<sup>(1)</sup>.

Trabajos publicados el 2012<sup>(1)</sup> ya señalaban que ciertas características como la presencia o ausencia de *H. pylori* en el estómago humano, puede provocar perturbaciones permanentes y marcadas en la composición de la comunidad microbiana. Trabajos más recientes (2023)<sup>(2)</sup> indican que en condiciones normales, la capa de moco que cubre las células epiteliales gástricas es el hábitat de filos bacterianos altamente diversos, siendo el filo más abundante Firmicutes, seguido de Proteobacteria y Bacteroidetes. En el caso de la gastritis crónica asociada a la infección por *H. pylori*, la disbiosis se desarrolla con una diversidad microbiana disminuida, hay mayor abundancia de Proteobacterias, pero menor número de otros filos. A medida que continúa la carcinogénesis, se observa una reducción de la abundancia de *H. pylori* y un mayor grado de disbiosis en metaplasia y displasia intestinal. En el caso de un cáncer gástrico, el estómago estaría enriquecido de comensales orofaríngeos o intestinales<sup>(2)</sup>.

## *H. pylori* y patologías gastrointestinales asociadas

El Laboratorio de Patogenicidad Bacteriana de la Universidad de Concepción (Concepción, Chile) lleva 29 estudiando esta bacteria. La importancia de investigar este microorganismo se basó fundamentalmente en los diversos trastornos gástricos resultantes de la infección por *H. pylori*. Se sabe que, como porcentajes promedios a nivel mundial, el 100% de los infectados desarrollará una gastritis, algunos individuos (aproximadamente un 10%) producto de la infección crónica, podrán desarrollar las enfermedades úlcera péptica (úlcera duodenal o úlcera gástrica), otros, la atrofia gástrica (cerca de 5%), un porcentaje bastante menor (< 1%) también puede desarrollar linfoma MALT, y un porcentaje del 1% podrá desarrollar cáncer gástrico, el cual es de mucha importancia en salud pública<sup>(3)</sup>. Cabe destacar que la importancia de la infección por esta bacteria en el cáncer gástrico incluso ha podido ser subestimada, Plummer M *et al.*<sup>(4)</sup>, reevaluaron la carga global de cáncer atribuible a *H. pylori* mediante western blot que resultó ser más sensible para la detección de Ac anti-*H. pylori* que ELISA, el método anteriormente utilizado, y encontraron un 6,2% de casos atribuibles a la infección en lugar de 5,2% (encontrado en su estudio anterior) de todos los cánceres asociados a agentes infecciosos. Estas estimaciones actualizadas refuerzan el papel de *H. pylori* como una de las principales causas de cáncer.

Esta infección también se ha vinculado a cáncer colorrectal (CCR). Russ *et al.* (2024), realizaron un meta-análisis para estudiar este vínculo, en el que analizaron 31 artículos, de

los cuales finalmente 12 fueron incluidos. Se concluyó que la infección por *H. pylori* aumentó significativamente el riesgo de CCR, aunque con evidencia de sesgo de publicación. Ralser *et al.* (2023)<sup>(6)</sup>, demostraron que *H. pylori* promueve la carcinogénesis colorrectal al desregular la inmunidad intestinal, debido a una reducción en las células T reguladoras y células T pro-inflamatorias, así como induciendo una microbiota degradadora del moco intestinal.

### **H. pylori y patologías extra-gástricas asociadas**

Si bien desde hace muchos años se reconoce la importancia de la infección por *H. pylori* en patologías gastrointestinales, también esta infección se ha asociado con diversas patologías extra-gástricas<sup>(7)</sup>, las cuales pueden ser clasificadas en cuatro tipos: a) dermatológicas, b) hematológicas, c) neurológicas y d) manifestaciones del sistema hepatobiliar. Algunas de estas patologías o trastornos, como la anemia por deficiencia de hierro (EDA) idiopática, la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)<sup>(7)</sup> y la deficiencia de vitamina B12<sup>(8)</sup>, ya han sido ampliamente aceptadas como causadas por *H. pylori*, como lo señalan los diversos consensos de Maastricht sobre la infección por *H. pylori*, en los cuales se recomienda tratar primeramente la infección y después, por ejemplo, suplementar con hierro, en el caso de la anemia por deficiencia de hierro idiopática<sup>(8,9)</sup>.

### **Mecanismo patogénico de H. pylori**

En términos generales y en relación a las patologías gástricas, su mecanismo patogénico se basa en su capacidad de colonización del epitelio gástrico, así como en sus factores de virulencia. Para colonizar exitosamente al huésped y establecer la infección, *H. pylori* debe ser capaz de soportar un estómago ácido y adherirse a las células del huésped, incluye para ello la acción de la ureasa, los flagelos y las adhesinas. En cuanto a los factores de virulencia, este microorganismo tiene un repertorio de genes de virulencia que codifican proteínas efectoras que pueden dañar directamente el epitelio gástrico, tales como CagA y VacA. La expresión de un factor de virulencia específico puede facilitar interacciones entre el hospedero y la bacteria<sup>(7)</sup>. Respecto a las patologías extra-gástricas, el mecanismo patogénico propuesto va depender del tipo de patología en cuestión<sup>(7-9)</sup>.

### **Prevalencia de la infección por H. pylori**

La prevalencia de la infección es alta, cercana al 50% a nivel mundial, afectando principalmente a los países con menor desarrollo. Su prevalencia global oscila entre el 18,9% y el 87,7%, con un estimado de 4.400 millones (4,4 billones) de personas infectadas en todo el mundo en el 2015. Las regiones con la mayor prevalencia de *H. pylori* son África (70,1%) y América del Sur (69,4%), mientras que Oceanía (24,4%) y Europa Occidental (34,3%) tienen la prevalencia más baja. Específicamente, el país con mayor prevalencia fue

Nigeria (87,7%) y el con menor, fue Suiza (18,9%)<sup>(2)</sup>. En Chile, la prevalencia según diversos estudios oscila entre un 67% y un 82,8, principalmente según la región analizada, el año de estudio, y el método de detección de la bacteria<sup>(10-16)</sup>.

### **Vías de transmisión de H. pylori**

Esta bacteria posee mecanismos de transmisión directos e indirectos. La transmisión directa es aquella de persona a persona, a menudo esta infección se propaga en las familias y es más probable que afecte a ancianos y adolescentes; acá también se incluye el riesgo ocupacional, pues el contacto cercano entre médicos o enfermeras y pacientes infectados con *H. pylori* puede aumentar las probabilidades de contraerlo. En la transmisión indirecta, se incluye la transmisión animal y humana, los propietarios de viviendas pueden contraer *H. pylori* a través del contacto cercano con sus mascotas. También se puede tratar de una infección transmitida por alimentos: a) La materia fecal es una causa importante de contaminación en la mayoría de las fuentes de agua potable; b) El ganado vacuno y ovino puede beber agua contaminada con *H. pylori*, y sus heces pueden a su vez, contaminar lagos y ríos; c) *H. pylori* puede existir en entornos de baja acidez, baja temperatura y humedad elevada, como pollo, verduras crudas, yogur y otros alimentos listos para comer. Por lo tanto, *H. pylori* también podría llegar a los humanos a través de los alimentos y el agua<sup>(17)</sup>.

### **Tratamientos de la infección por H. pylori**

Para lograr la erradicación de esta bacteria existen diversos tratamientos, cuyo objetivo es lograr una tasa de erradicación por intención de tratar de al menos el 90%. El régimen de tratamiento comprende fármacos antisecretores y antibióticos. La elección de los fármacos antisecretores es ya sea inhibidores de la bomba de protones (IBP) o bloqueadores de ácidos competitivos de potasio (P-CAB). Por lo general, se elige al menos dos antibióticos en los regímenes (triple terapia). Las pautas de tratamiento para la infección por *H. pylori* recomiendan diferentes regímenes de primera línea en relación con el patrón de resistencia antibiótico conocido o previsto a nivel regional. La resistencia de esta bacteria ha aumentado, principalmente a claritromicina, antibiótico considerado clave para la eficacia del tratamiento, sumado a los efectos secundarios generados, han conllevado a un nivel considerable de fracaso terapéutico<sup>(2,18,19)</sup>. Así, en Chile, estudios publicados el 2019 y que consideran pacientes representativos de tres regiones del país (Región Metropolitana, Región del Biobío y Región de La Araucanía), señalan que la triple terapia ya no sería efectiva pues el nivel de resistencia a claritromicina en las diversas regiones (26% en la Región Metropolitana, 29,2% en la Región del Biobío y de 40,9% en la Región de La Araucanía), está por sobre el 15 o 20% señalado como indicador del éxito o fracaso en esta terapia<sup>(20-22)</sup>.

## Los probióticos como alternativa en la infección por *H. pylori*

Dada las patologías asociadas a esta infección, su alta prevalencia y la problemática de la resistencia antibiótica, desde hace más de una década a nivel mundial se han buscado diversas y novedosas estrategias que permitan erradicar a este patógeno<sup>(23,24)</sup>. Entre éstas están los probióticos. Así, los probióticos surgen como una potencial alternativa, los cuales según la Declaración de Consenso de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos sobre el alcance y el uso apropiado del término probiótico los definen como “Microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedero”<sup>(25)</sup>.

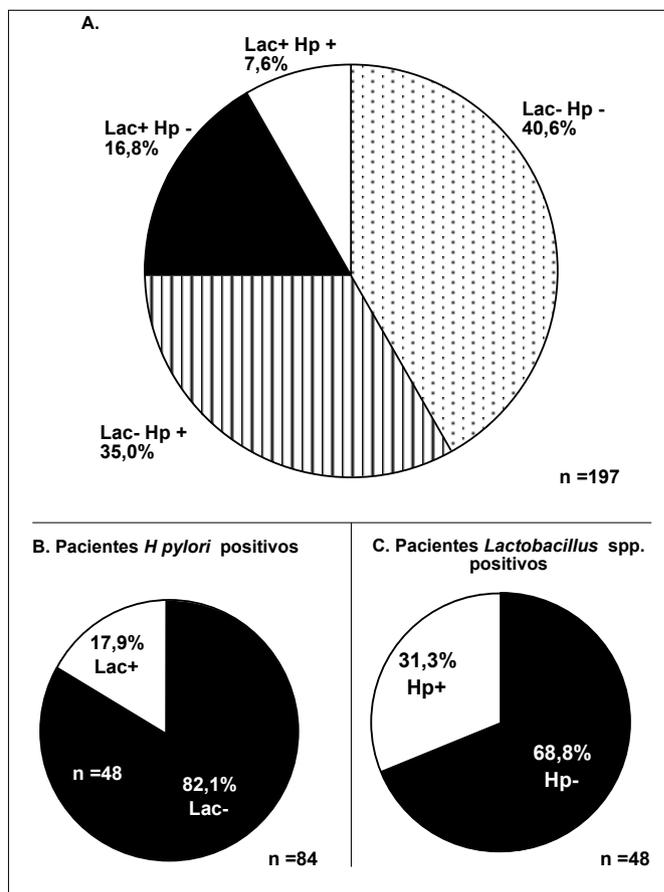
Nuestro laboratorio ha estudiado varias de las estrategias señaladas en literatura, particularmente nos interesaban los probióticos, línea de investigación que comenzamos el 2006. En ésta, nos propusimos como hipótesis investigar si se podía aislar una bacteria del estómago humano con propiedades probióticas y capaz de inhibir el crecimiento de *H. pylori*. Así el objetivo de esta investigación fue desarrollar un probiótico para prevenir la infección por este microorganismo.

### Aislamiento de una cepa probiótica a partir de la microbiota gástrica

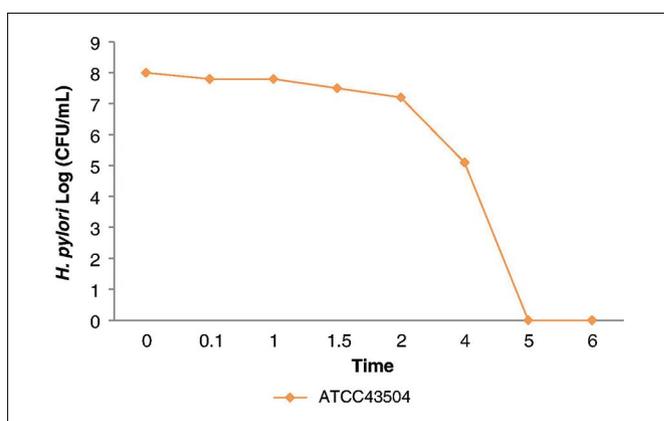
Cultivamos biopsias gástricas, obtenidas de 197 pacientes que consultaron por trastornos gastrointestinales, en medios específicos para *H. pylori* y *Lactobacillus* spp. Encontramos que 42,6% (84 pacientes) estaba infectado por *H. pylori* y 24,4% (48 pacientes) estaban colonizados por *Lactobacillus* spp. En los pacientes *H. pylori* positivos, *Lactobacillus* spp. se encontró en bajo porcentaje y en aquellos que presentaban *Lactobacillus* spp, hubo bajo porcentaje de *H. pylori* (Fig. 1)<sup>(26)</sup>. La correlación negativa de Pearson entre *Lactobacillus* spp. y *H. pylori* ( $r = -0,112$ ,  $p = 0,020$ ) indicó que la coexistencia de ambas especies es baja en la mucosa gástrica humana de pacientes sintomáticos. Se concluyó que *Lactobacillus* spp. y *H. pylori* se excluyeron mutuamente, lo que sugiere un modelo de colonización competitivo entre ambos tipos bacterianos<sup>(26,27)</sup>.

### *Lactobacillus fermentum* UCO-979C con actividad anti-*H. pylori*

Posteriormente a las cepas indicativas del género *Lactobacillus* se les realizaron pruebas confirmatorias del género, además se les realizaron diversas propiedades probióticas funcionales, de inocuidad y actividad anti-*H. pylori*. Se seleccionó una cepa, UCO-979C que cumplía con todas las propiedades probióticas deseables, la cual al secuenciarse su genoma completo se identificó perteneciente a la especie *Lactobacillus fermentum*<sup>(28)</sup>. De acuerdo con los criterios de muerte bacteriana de Pearson *et al.*, la cinética de inhibición demostró que la cepa probiótica presentaba excelente activi-

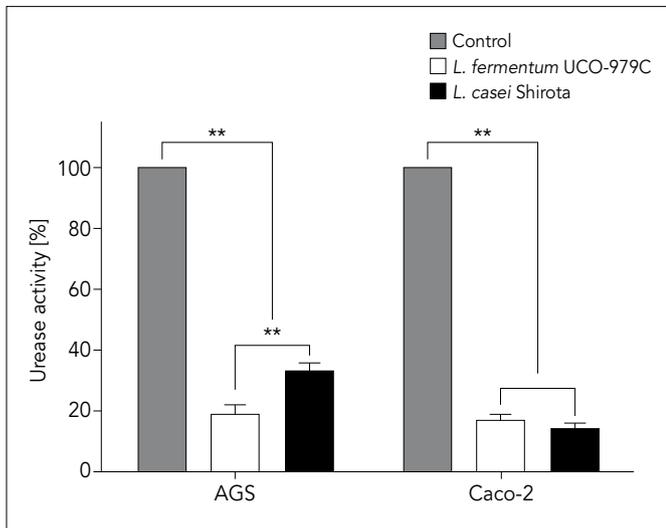


**Figura 1.** Prevalencia de *Lactobacillus* spp. (Lac) y *H. pylori* (Hp) en individuos sintomáticos. A) Distribución por grupos (%) según microorganismo presente; B) Porcentaje de individuos con o sin *Lactobacillus* spp. en pacientes infectados por *H. pylori*; C) Porcentaje de individuos con o sin infección por *H. pylori*, colonizados por *Lactobacillus* spp.



**Figura 2.** Cinética de inhibición de la cepa *Lactobacillus fermentum* UCO-979C contra *Helicobacter pylori* ATCC 43504. Muestras tomadas en 6 momentos diferentes de 0 a 6 horas.

dad anti *H. pylori* ATCC 43504 *in vitro*, actividad letal que se observó ya a las 4 horas de tratamiento (Fig. 2)<sup>(28)</sup>.



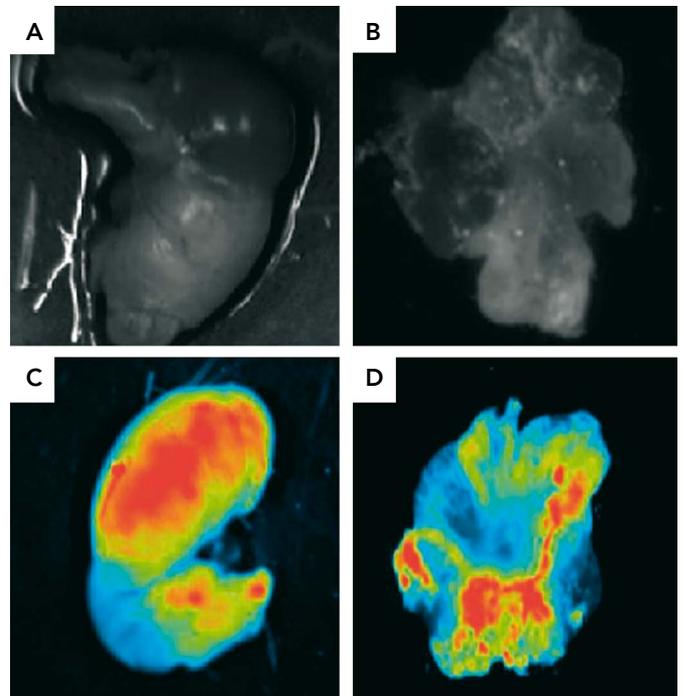
**Figura 3.** Actividad de la ureasa de *H. pylori* ATCC 43504 en co-cultivos con biopelículas (12 horas) formadas por *L. fermentum* UCO-979C y *L. casei* Shirota en células AGS y Caco-2. Las barras blancas corresponden a la inhibición por *L. fermentum* ( $1,5^9 \times 10$  UFC ml<sup>-1</sup>), las barras negras a la inhibición por la cepa control, *L. casei* Shirota ( $1,5^9 \times 10$  UFC ml<sup>-1</sup>) y las barras grises al control: solo células infectadas por *H. pylori* ( $6 \times 10^8$  UFC ml<sup>-1</sup>). Los resultados están expresados por la media  $\pm$  la DS de tres replicados biológicos independientes. \*\*Significancia estadística ( $p < 0,05$ ) aplicando un test ANOVA y un post test Bonferroni.

La cepa probiótica seleccionada también presentaba excelente actividad anti-*H. pylori* ATCC 43504 en diversos modelos celulares (AGS y Caco-2) (Fig. 3)<sup>(29)</sup>, donde se observó en ambas líneas celulares una potente inhibición de la ureasa, enzima clave de *H. pylori* para poder colonizar el estómago, utilizando como control experimental la cepa *Lactobacillus casei* Shirota.

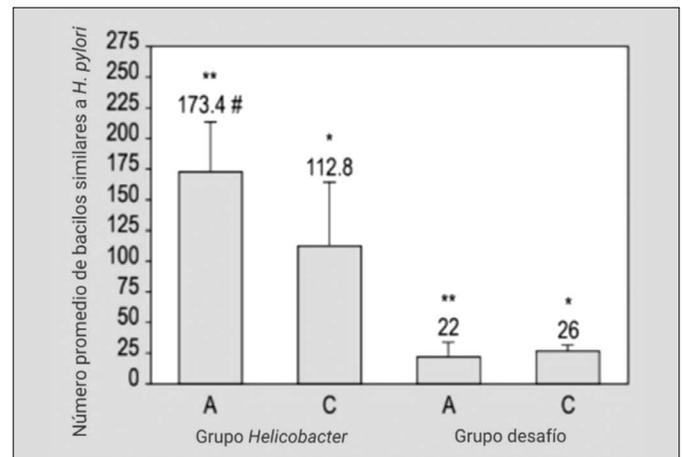
Al investigar el efecto inhibitorio de la cepa probiótica administrada en forma preventiva, es decir para ver su efecto sobre la posterior adherencia del patógeno en jerbos de Mongolia, se observó una disminución significativa de éste en el estómago de animal, lo que se explica en gran parte, debido a la fuerte adherencia de la cepa UCO-979C al estómago de los jerbos, como se observa en la figura 4<sup>(28)</sup> y se corrobora de acuerdo a la significativa disminución de los recuentos de células bacterianas similares a *Helicobacter* en el estómago de estos animales (Fig. 5)<sup>(30)</sup>.

### *L. fermentum* UCO-979C como inmunobiótico

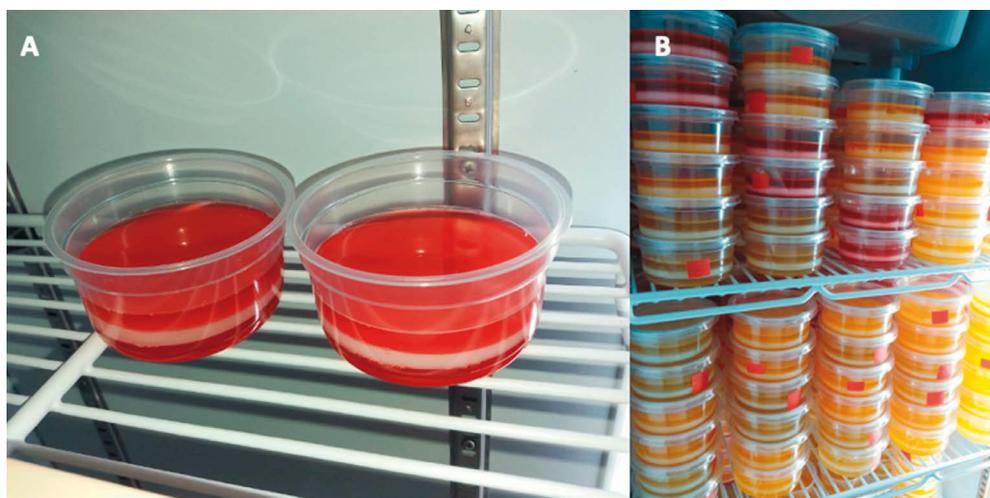
Además, encontramos que la cepa UCO-979C modulaba positivamente la inflamación producida por el patógeno gástrico, disminuyendo en el modelo animal de ratones suizos los niveles de citoquinas proinflamatorias y aumentando los niveles de citoquinas antiinflamatorias, como ya se había demostrado en estudios previos en modelos celulares adecuados<sup>(31,32)</sup>.



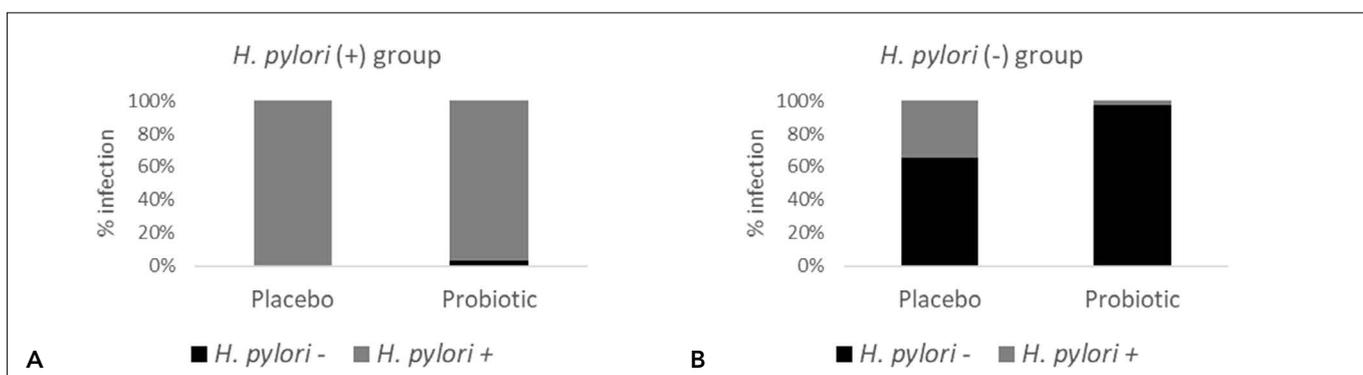
**Figura 4.** Adherencia de la cepa *Lactobacillus fermentum* UCO-979C al estómago de jerbos de Mongolia detectada por fluorescencia. A y B) Estómago control; C y D) Fluorescencia en el estómago causada por la adherencia de la cepa UCO-979C.



**Figura 5.** Colonización de células bacterianas similares a *Helicobacter* en el estómago de jerbos de Mongolia. Los jerbos de Mongolia fueron administrados con una suspensión salina de *Helicobacter pylori* SS1 ( $1,2 \times 10^8$  ufc/ml por animal) (grupo *Helicobacter*). Otro grupo de animales recibió una suspensión salina de *Lactobacillus fermentum* UCO-979C ( $1,2 \times 10^9$  ufc/ml por animal) antes de ser administrados con una suspensión salina de *H. pylori* SS1 ( $1,2 \times 10^8$  ufc/ml por animal) (Grupo desafío). Seis días después de la última administración bacteriana, los animales fueron sacrificados mediante dislocación cervical y se obtuvieron muestras de antro y cuerpo gástrico. A: antro gástrico; C: cuerpo gástrico; #: promedio de bacilos similares a *Helicobacter* por animal del grupo; \*: diferencias estadísticamente significativas ( $P = 0,0476$ ), \*\*: diferencias estadísticamente altamente significativas ( $P = 0,0040$ ).



**Figura 6.** A) Gelatina de tres capas suplementada con probióticos (derecha) y gelatina de tres capas placebo (izquierda), el probiótico fue incluido en la capa del medio; B) Gelatinas refrigeradas en almacenamiento para ser distribuidas a los participantes.



**Figura 7.** Efecto del consumo de la gelatina probiótica que contiene  $10^7$  UFC  $\text{mL}^{-1}$  de la cepa *L. fermentum* UCO-979C (en ración de 100 g) por 12 semanas respecto al porcentaje de participantes infectados con *H. pylori* al final de la intervención. A) Participantes infectados con *H. pylori* antes de la intervención; B) Participantes sin infección por *H. pylori* al finalizar la intervención. *H. pylori* (-): Participantes sin infección por *H. pylori*; *H. pylori* (+): participantes infectados por *H. pylori*.

### Ensayo clínico para demostrar la actividad anti-*H. pylori* de *L. fermentum* UCO-979C

La potente actividad anti-*H. pylori* se corroboró en un ensayo clínico con el consumo de una gelatina probiótica en base a esta cepa (Fig. 6), la que demostró una eficacia del 92,6% para prevenir la infección por este patógeno (Fig. 7)<sup>(33)</sup>.

Finalmente, los estudios *in vitro*, en modelo animal y el ensayo clínico señalan la obtención de una cepa probiótica con alta actividad anti-*H. pylori* e inmunomoduladora.

### Bibliografía

1. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012; 13(4): 260-70.
2. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone R-K. (2023). Management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepato.* 2023; 7: 3-15.
3. Sachs G, Scott DR. 2012. *Helicobacter pylori*: Eradication or preservation. *F1000 Med Rep.* 2012; 4: 7.
4. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel D. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer.* 2015; 136(2): 487-90.
5. Russ CA, Zertalis NA, Nanton V. Gut bacterial microbiome profiles associated with colorectal cancer risk: A narrative review and meta-analysis. *EMJ Gastroenterol.* 2024; 13(1): 72-83.
6. Ralser A, Dietl A, Jarosch S, Engelsberger V, Wanisch A, Janssen K P, et al. *Helicobacter pylori* promotes colorectal carcinogenesis by deregulating intestinal immunity and inducing a mucus-degrading microbiota signature. *Gut.* 2023; 72 (7): 1258-1270.
7. Sun Q, Yuan C, Zhou S, Lu J, Zeng M, Ca X, et al. *Helicobacter pylori* infection: dynamic process from diagnosis to treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1257817.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007; 56(6): 772-81.
9. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert J, Liou J, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022; 71: 1724-62.
10. Prado V. Enfermedades infecciosas emergentes: ¿Un problema nuevo? *Rev Med Chile.* 1996; 124: 7-10.

11. Araya J, Anabalón L, Roa I, Bravo M, Villaseca M, Guzmán P, et al. Relación de la genotipificación de *Helicobacter pylori* con la forma e intensidad de la gastritis en población adulta portadora de patología gástrica benigna. *Rev Med Chile*. 2004; 132: 1345-54.
12. Ferreccio C, Rollán A, Harris P, Serrano C, Gederlini A, Margozzini P, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(4): 662-7.
13. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez R, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *CCC*. 2013; 24(2): 209-15.
14. Coelho L, Coelho M. Clinical Management of *Helicobacter pylori*: The Latin American Perspective. *J Dig Dis*. 2014; 32: 302-9.
15. Ferrer-Poveda G, Sáez-Carrillo K, Espinoza-Monje M, Alvarez-Cruz C, García-Cancino A. *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms on Chilean pregnant women. *Rev Assoc Med Bras*. 2014; 60(4): 306-10.
16. Herrero R, Heise K, Acevedo J, Cook P, Gonzalez C, Gahona J, et al. Regional variations in *Helicobacter pylori* infection, gastric atrophy and gastric cancer risk: The ENIGMA study in Chile. *PLoS One*. 2020; 15(9): e0237515.
17. Liu M, Gao H, Miao J, Zhang Z, Zheng L, Li F, et al. *Helicobacter pylori* infection in humans and phytotherapy, probiotics, and emerging therapeutic interventions: a review. *FMICB*. 2024; 14: 1330029.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon A, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61(5): 646-64.
19. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert J, Liou J, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71: 1724-62.
20. Arenas A, Serrano C, Quiñones L, Harris P, Sandoval M, Lavanderos M, et al. High prevalence of clarithromycin resistance and effect on *Helicobacter pylori* eradication in a population from Santiago, Chile: cohort study and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 20070.
21. Parra-Sepúlveda C, Merino J, Sáez-Carrillo K, González C, García-Cancino A. Antibiotic resistance surveillance of *Helicobacter pylori* at the Biobío region (Chile) in a decade. *Arq Gastroenterol*. 2019; 56: 361-6.
22. Oporto M, Pavez M, Troncoso C, Cerda A, Hofmann E, Sierralta A, et al. Prevalence of infection and antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori*: An evaluation in public and private health systems of Southern Chile. *Pathogens*. 2019; 8(4): 226.
23. Ayala G, Escobedo-Hinojosa W, De la Cruz-Herrera C, Romero I. Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* Infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(6): 1450-69.
24. Luo Q, Liu N, Pu S, Zhuang Z, Gong H, Zhang D. A review on the research progress on non-pharmacological therapy of *Helicobacter pylori*. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1134254.
25. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson R, Merenstein J, 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.
26. García-Cancino A, Henríquez P, Retamal C, Pineda S, Delgado C, González C. Propiedades probióticas de *Lactobacillus* spp. aislados de biopsias gástricas de pacientes con y sin infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Méd Chile*. 2009; 137: 369-76.
27. García A, Sáez K, Delgado C, González C. Low co-existence rates of *Lactobacillus* spp. and *Helicobacter pylori* are detected in gastric biopsies from patients with gastrointestinal symptoms. *REED*. 2012; 104(9): 473-8.
28. García A, Navarro K, Sanhueza E, Pineda S, Pastene E, Quezada M, et al. Characterization of *Lactobacillus fermentum* UCO-979C, a probiotic strain with a potent anti-*Helicobacter pylori* activity. *Electron J Biotechnol*. 2017; 25: 75-83.
29. Salas-Jara MJ, Sanhueza EA, Retamal-Díaz A, González C, Urrutia, García A. Probiotic *Lactobacillus fermentum* UCO-979C biofilm formation on AGS and Caco-2 cells and *Helicobacter pylori* inhibition. *Biofouling*. 2016; 32(10): 1245-57.
30. Merino JS, García A, Pastene E, Salas A, Sáez K, González C. *Lactobacillus fermentum* UCO-979C strongly inhibited *Helicobacter pylori* SS1 in *Meriones unguiculatus*. *Benef Microbes*. 2018; 9(4): 625-7.
31. García-Castillo V, Komatsu R, Clua P, Indo Y, Takagi M, Salva S, et al. Evaluation of the immunomodulatory activities of the probiotic strain *Lactobacillus fermentum* UCO-979C. *Front Immunol*. 2019; 10: 1376.
32. García-Castillo V, Zelaya H, Ilabaca A, Espinoza-Monje M, Komatsu R, Albarracín L, et al. *Lactobacillus fermentum* UCO-979C beneficially modulates the innate immune response triggered by *Helicobacter pylori* infection *in vitro*. *Benef Microbes*. 2018; 9(5): 829-41.
33. Parra-Sepúlveda C, Sánchez-Alonzo K, Olivares-Muñoz J, Gutiérrez-Zamorano C, Smith C, Carvajal I et al. Consumption of a gelatin supplemented with the probiotic strain *Limosilactobacillus fermentum* UCO-979C prevents *Helicobacter pylori* infection in a young adult population achieved. *Foods*. 2022; 11(12): 1668.

# La transmisión horizontal del microbioma y su impacto en la salud

Mireia Valles-Colomer

*Grupo de Investigación en Microbioma. Departamento MELIS. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.*

*Correspondencia: mireia.valles@upf.edu*

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):56-59

El microbioma humano alberga miles de especies microbianas. La abundancia relativa de dichas especies está vinculada a diversos factores biológicos y ambientales, como la dieta<sup>(1)</sup>, la edad del huésped<sup>(2)</sup>, o su estado de salud<sup>(3)</sup>. Cada una de estas especies abarca múltiples cepas microbianas<sup>(4)</sup>, algunas de las cuáles muestran fenotipos ampliamente diferentes. Las cepas son los bloques fundamentales del microbioma humano, y solo recientemente hemos empezado a entender cómo las adquirimos. Estudiar los patrones de adquisición y transmisión del microbioma será clave para el diseño de tratamientos efectivos dirigidos a modular la composición del microbioma.

Los microbios no colonizan el cuerpo humano antes del nacimiento en embarazos saludables<sup>(5)</sup>, por lo que se deduce que las cepas microbianas presentes en nuestro microbioma personal deben haberse adquirido fuera del entorno uterino a partir del nacimiento. Aunque esto proporciona una explicación razonable de cómo puede surgir la singularidad del microbioma a través de interacciones personalizadas con otros humanos y el entorno, estudiar este proceso es un desafío considerable, ya que requiere acceso a las características genéticas que identifican de manera única a cada cepa en los microbiomas. Las técnicas de cultivo seguidas de la secuenciación del genoma permiten alcanzar resolución a nivel de cepa, pero la secuenciación y el análisis de genomas de aislados a gran escala a partir de microbiomas son poco prácticos, especialmente porque la capacidad de cultivo de microorganismos asociados al ser humano (que en algunos sitios del cuerpo son a menudo estrictamente anaeróbicos) sigue siendo limitada. Además, aislar y secuenciar múltiples

cepas individuales en un microbioma es muy laborioso y costoso. En contraste, la secuenciación directa de muestras microbianas complejas, es decir, la metagenómica, permite perfilar simultáneamente los numerosos microorganismos de un microbioma, aunque alcanzar una resolución a nivel de cepa sigue siendo un desafío analítico y computacional.

El campo del perfilado a nivel de cepa en microbiomas está avanzando rápidamente, tanto a través de nuevas tecnologías de secuenciación y cultivo, cómo mediante nuevos enfoques computacionales para inferir la transmisión<sup>(6)</sup>. Impulsados por estos métodos recientemente desarrollados, varias investigaciones recientes están comenzando a revelar que la conformación del microbioma humano y su naturaleza dinámica pueden explicarse por una miríada de eventos de adquisición y transmisión de cepas microbianas de otros microbiomas humanos y no humanos. Estos estudios representan los primeros pasos hacia la identificación, cuantificación y definición precisa de las reglas generales de la transmisión del microbioma, lo que será crucial para las próximas décadas de investigación en este campo. Lograr las tareas de modelar la adquisición de cepas microbianas y las redes de transmisión podría tener repercusiones que van desde informar el diseño de intervenciones terapéuticas para la modulación del microbioma (por ejemplo, probióticos más efectivos o trasplantes de microbiota fecal [FMT]), hasta replantear nuestro enfoque hacia las enfermedades no transmisibles asociadas al microbioma (que, por definición, podrían tener un componente transmisible si el microbioma es transmisible)<sup>(7)</sup>, y explicar cómo los aspectos sociales (por ejemplo, compartir el mismo entorno laboral o

aula), ambientales (como el lugar donde vivimos) y culturales (como el consumo de alimentos fermentados tradicionales) se combinan para moldear nuestros microbiomas.

### La transmisión horizontal del microbioma

Aunque los microorganismos son altamente adaptables y pueden prosperar en una amplia variedad de entornos, incluidos aquellos considerados extremos según los estándares humanos, la mayoría de las bacterias del microbioma humano son anaeróbicas y, por lo tanto, no pueden sobrevivir mucho tiempo en el ambiente externo. Dado que a menudo habitamos entornos densamente poblados, se espera que la mayoría de los miembros del microbioma humano se transmitan directamente de otras personas, especialmente porque muchas de las especies del microbioma intestinal solo pueden sobrevivir fuera del huésped humano por un tiempo limitado. Así, aunque la transmisión vertical del microbioma fue el primer modo de transmisión a ser estudiado, más recientemente se ha evidenciado que el microbioma se transmite también en gran parte por transmisión horizontal, es decir, por transmisión por parte de otros individuos, la comida, o el ambiente.

Ya en el inicio de nuestras vidas, es probable que otros individuos cercanos contribuyan a la colonización del microbioma. El microbioma infantil, caracterizado por una baja diversidad, muestra una resistencia reducida a la colonización por patógenos y comensales<sup>(8)</sup>, y se espera que cepas de cuidadores distintos de la madre también lo colonicen. Los miembros de la familia que cohabitan comparten porciones mucho más grandes del microbioma intestinal que las personas de diferentes hogares<sup>(9)</sup>. Tener hermanos mayores estaba asociada con una mayor diversidad del microbioma intestinal en los lactantes<sup>(10)</sup>, lo que sugiere que los hermanos podrían constituir una fuente importante de diversidad microbiana.

La transmisión de otros individuos cercanos sigue estando poco explorada en comparación con la transmisión materna. En un estudio dirigido a evaluar la transmisión intergeneracional del microbioma, encontramos que la cohabitación (principalmente con hermanas y abuelas, además de madres) estaba vinculada a un mayor número de cepas compartidas<sup>(11)</sup>. Un metanálisis no detectó una transmisión significativa del microbioma intestinal paterno antes de los dos años de edad<sup>(12)</sup>, aunque esto podría deberse a limitaciones en el tamaño de la muestra. De hecho, otro estudio detectó transmisión padre-hijo en niños mayores (10 niños entre dos y diez años de edad)<sup>(13)</sup>, lo cual fue confirmado en el mismo metanálisis, aunque los padres contribuyeron con una fracción menor del microbioma infantil que las madres. Sin embargo, esto parece ser el caso principalmente en partos vaginales, mientras que la siembra materna interrumpida en los lactantes nacidos por cesárea conduce, además de una posible colonización por patógenos<sup>(14)</sup>, a una contribución similar por parte de ambos padres<sup>(15)</sup>. Curiosamente, su con-

tribución a la diversidad del microbioma infantil mostró poca superposición, lo que sugiere contribuciones complementarias para moldear el microbioma en la primera infancia. La transmisión entre hermanos ha sido investigada incluso menos que la paterna, aunque un estudio que incluyó incidentalmente a hermanos detectó más transmisión entre ellos que entre cualquier otro par de lactantes no relacionados. De hecho, los hermanos podrían contribuir tanto con las mismas cepas adquiridas de la madre (ayudando con la reinoculación), como con otras cepas que adquirieron de sus madres (ya que aún no está claro cuán estocástica es la transmisión del microbioma y, especialmente, la colonización estable por las cepas adquiridas), así como con las adquiridas de otros individuos cercanos, otros animales o el medio ambiente. Para ayudar a desentrañar las fuentes de colonización del microbioma en las primeras etapas de la vida, será necesario incluir en estudios futuros, además del lactante y su madre, su red de cuidadores, contactos animales y muestras ambientales.

Dado que los adultos albergan en sus microbiomas muchos microorganismos que típicamente no están presentes en los microbiomas infantiles y que la adquisición desde el entorno abierto es poco probable para muchos de ellos, se espera que los humanos también adquieran y transmitan bacterias de otros individuos a través de la transmisión horizontal<sup>(16)</sup>. Un estudio en cinco poblaciones de las Islas Fiji evaluó sistemáticamente la transmisión del microbioma intestinal y oral en hogares y entre cónyuges<sup>(17)</sup>. Los individuos del mismo hogar compartían más cepas intestinales y orales que los individuos que no cohabitaban, y la duración de la cohabitación se correlacionó débilmente pero de manera positiva con los patrones de compartición de cepas observados. Además, un subconjunto de cónyuges fue predecido correctamente a partir de datos a nivel de cepa, destacando el impacto de las relaciones sociales en el modelado de nuestros microbiomas. Estos hallazgos se generalizaron a otras poblaciones en otro estudio que abarcó nueve países adicionales con diferentes estilos de vida<sup>(8)</sup>. El estilo de vida (definido vagamente como la adopción o no de un estilo de vida típicamente occidentalizado), a pesar de ser un factor clave para la composición general del microbioma, estuvo solo débilmente asociado con el intercambio microbiano entre individuos de un mismo hogar, demostrando que la transmisión horizontal del microbioma ocurre a nivel global. De hecho, en el mismo estudio se encontró que las redes de compartición de cepas del microbioma reflejaban la geografía de los huéspedes. Después de los tres años de edad (cuando la composición del microbioma está madura y es similar a la de los adultos), las tasas de compartición de cepas intestinales y orales fueron similares entre parejas, hermanos y pares padre-hijo, subrayando la importancia de compartir un entorno para la transmisión del microbioma. Se encontró un intercambio de cepas aún más extenso entre adultos para

el microbioma oral (usando más de 2.000 muestras de Fiji y los EE. UU.), y la duración de la cohabitación se vinculó con un aumento en la compartición de cepas<sup>(8)</sup>.

Una demostración de la contribución de la transmisión horizontal del microbioma a través de entornos compartidos en el modelado del microbioma en adultos surgió del análisis de patrones de compartición de cepas entre pares de gemelos: mientras que la edad se correlacionó negativamente con las tasas de compartición de cepas, de manera consistente con la pérdida de cepas adquiridas maternas, el tiempo desde que dejaron de vivir juntos fue un determinante mucho más fuerte. La compartición de cepas del microbioma intestinal tras el contacto social se confirmó en otro estudio en pueblos aislados de Honduras<sup>(18)</sup>, que además mostró que los individuos más conectados socialmente también eran más centrales en la sociedad en términos de transmisión de cepas del microbioma. Si bien aún no se ha establecido por completo la duración de la interacción requerida para la transmisión de cepas del microbioma, sus consecuencias son duraderas: se encontró que la distribución global de algunas especies bacterianas estaba asociada con patrones históricos de migración humana, mostrando evidencia de una co-diversificación huésped-microbioma a largo plazo.

Los estudios recientes sobre el intercambio de microbiomas en individuos sanos han abierto el camino para abordar cómo podría alterarse la transmisión del microbioma en enfermedades asociadas al mismo. De manera similar a los patógenos, las especies del microbioma asociadas a enfermedades podrían mostrar estrategias de colonización más agresivas, y comprender su dinámica de transmisión podría abrir nuevas vías para diseñar estrategias terapéuticas dirigidas al microbioma de manera más eficiente. Los probióticos y simbióticos de próxima generación pueden aprovechar las cepas que mejor se injertan en el microbioma de cada individuo, así como personalizar los protocolos de trasplante de microbiota fecal (FMT) en función de la configuración del microbioma del receptor.

### Transmisión de enfermedades asociadas al microbioma

Del hallazgo de que el microbioma es transmisible a través del contacto social se desprende una consecuencia clave: las muchas enfermedades que se han relacionado —en al menos algunos casos de manera causal— con alteraciones del microbioma, incluidas las denominadas enfermedades no transmisibles (es decir, aquellas que no son causadas por un agente infeccioso, como la mayoría de los cánceres, diabetes, enfermedades cardíacas o trastornos mentales), en realidad tienen un componente transmisible<sup>(7)</sup>. Las enfermedades no transmisibles están en aumento y se han convertido en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con una prevalencia más alta en entornos urbanizados y más densamente poblados. La incidencia de

trastornos del estado de ánimo, ansiedad y alimentación en adolescentes aumenta cuando otra persona en la misma red de pares es diagnosticada con el trastorno, lo que sugiere que tales condiciones pueden propagarse dentro de redes sociales. Por el contrario, los indicadores de bienestar están positivamente asociados tanto con la cantidad como con la calidad de las interacciones sociales, aunque estas también facilitan la propagación de patógenos<sup>(19)</sup>. Si bien en varias enfermedades y trastornos asociados al microbioma no se ha establecido aún una relación causal, existe suficiente evidencia de que la red social es un co-determinante de la configuración del microbioma como para incluir los contactos sociales en los diseños de estudio del microbioma. De este modo, se puede tener en cuenta el intercambio del microbioma con individuos tanto sanos como enfermos.

En esta dirección, el *Multiple Sclerosis Microbiome Study* (iMSMS) evaluó asociaciones entre el microbioma y el metaboloma con el curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple, utilizando como controles sanos a miembros del hogar no relacionados genéticamente<sup>(20)</sup>, aunque la secuenciación superficial *shotgun* impidió evaluar la transmisión del microbioma entre pacientes y controles. Otro estudio que encontró alteraciones del microbioma en niños con neuroblastoma en comparación con sus hermanos sanos y niños sanos no relacionados (incluyendo una menor diversidad a nivel de especies, abundancias relativas de *Bifidobacterium* spp. y potencial de fermentación de carbohidratos), luego evaluó si dichas alteraciones estaban vinculadas a patrones de transmisión materna<sup>(21)</sup>. La ausencia de diferencias en el intercambio de cepas madre-hijo entre pacientes con neuroblastoma y niños sanos sugiere que, en ese caso, las alteraciones del microbioma surgen posteriormente a la siembra microbiana materna<sup>(21)</sup>.

Las alteraciones del microbioma asociadas a enfermedades a menudo incluyen una reducción en la diversidad microbiana, que a su vez está vinculada con una menor resistencia a la colonización. Además, en condiciones asociadas con alteraciones en la sociabilidad, la menor exposición a los microbiomas de las personas cercanas podría sumarse a los factores que explican las alteraciones del microbioma descritas, como se destacó recientemente en niños diagnosticados con trastornos del espectro autista, quienes comparten menos cepas del microbioma oral con sus padres en comparación con sus hermanos neurotípicos<sup>(22)</sup>. Aunque aún no se ha estudiado sistemáticamente en qué medida los pacientes adquieren microorganismos beneficiosos, es probable que esto sea específico de la enfermedad y del tratamiento, y que dependa tanto de la configuración del microbioma del paciente como de la naturaleza de las interacciones sociales. En cualquier caso, se espera que los pacientes se beneficien del contacto social con individuos sanos también desde el punto de vista microbiano, lo que promovería la colonización por microorganismos asociados a la salud.

## Bibliografía

1. Valles-Colomer M, Menni C, Berry SE, et al. Cardiometabolic health, diet and the gut microbiome: a meta-omics perspective. *Nat Med.* 2023; 29: 551-61.
2. Martino C, Dillmore AH, Burcham ZM, et al. Microbiota succession throughout life from the cradle to the grave. *Nat Rev Microbiol.* 2022; 20: 707-20.
3. de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut.* 2022; 71: 1020-32.
4. Van Rossum T, Ferretti P, Maistrenko OM, Bork P. Diversity within species: interpreting strains in microbiomes. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 18: 491-506.
5. Kennedy KM, de Goffau MC, Perez-Muñoz ME, et al. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. *Nature.* 2023; 613: 639-49.
6. Blanco-Míguez A, Beghini F, Cumbo F, et al. Extending and improving metagenomic taxonomic profiling with uncharacterized species using MetaPhlAn 4. *Nat Biotechnol.* 2023; 41: 1633-44.
7. Finlay BB; CIFAR Humans; Microbiome. Are noncommunicable diseases communicable? *Science.* 2020; 367: 250-1.
8. Valles-Colomer M, Blanco-Míguez A, Manghi P, et al. The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes. *Nature.* 2023; 614: 125-35.
9. Song SJ, Lauber C, Costello EK, et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *Elife* 2013; 2: e00458.
10. Laursen MF, Zachariassen G, Bahl MI, et al. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood. *BMC Microbiol.* 2015; 15: 154.
11. Valles-Colomer M, Bacigalupe R, Vieira-Silva S, et al. Variation and transmission of the human gut microbiota across multiple familial generations. *Nat Microbiol.* 2022; 7: 87-96.
12. Podlesny D, Fricke WF. Strain inheritance and neonatal gut microbiota development: A meta-analysis. *Int J Med Microbiol.* 2021; 311: 151483.
13. Korpela K, Costea P, Coelho LP, et al. Selective maternal seeding and environment shape the human gut microbiome. *Genome Res.* 2018; 28: 561-8.
14. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019; 574: 117-21.
15. Dubois L, Valles-Colomer M, Ponsoero A, et al. Paternal and induced gut microbiota seeding complement mother-to-infant transmission. *Cell Host Microbe.* 2024; 32: 1011-24.e4.
16. Browne HP, Neville BA, Forster SC, Lawley TD. Transmission of the gut microbiota: spreading of health. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15: 531-43.
17. Brito IL, Gurry T, Zhao S, et al. Transmission of human-associated microbiota along family and social networks. *Nat Microbiol.* 2019; 4: 964-71.
18. Beghini F, Pullman J, Alexander M, et al. Gut microbiome strain-sharing within isolated village social networks. *Nature.* 2025; 637: 167-75.
19. Sarkar A, McInroy CJA, Harty S, et al. Microbial transmission in the social microbiome and host health and disease. *Cell.* 2024; 187: 17-43.
20. iMSMS Consortium. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. *Cell.* 2022; 185: 3467-86.e16.
21. Valles-Colomer M, manghi P, Cumbo F, et al. Neuroblastoma is associated with alterations in gut microbiome composition subsequent to maternal microbial seeding. *eBioMedicine.* 2024; 99: 104917.
22. Manghi P, Filosi M, Zolfo M, et al. Large-scale metagenomic analysis of oral microbiomes reveals markers for autism spectrum disorders. *Nat Commun.* 2024; 15: 9743.

# Transmisión vertical del microbioma: la herencia microbiana

María Carmen Collado

*Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos – Consejo Superior Investigaciones Científicas (IATA-CSIC). Valencia, España.*

*Correspondencia: mcolam@iata.csic.es*

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):60-63

La microbiota humana está formada por comunidades complejas de microorganismos, incluyendo bacterias, virus, hongos, arqueas y bacteriófagos, que habitan en el cuerpo humano. El término “microbiota” se refiere a estos microorganismos en un nicho específico, mientras que “microbioma” hace alusión a su potencial genético. Diversas áreas del cuerpo actúan como nicho para esta comunidades microbianas, como la piel, el tracto oral, nasofaríngeo y reproductor, y su composición varía en función de factores genéticos del huésped y ambientales, como la humedad, el pH, la disponibilidad de nutrientes, entre otros. La microbiota desempeña un papel esencial en la salud humana, participando en funciones metabólicas, inmunológicas y en la protección contra patógenos.

La **microbiota materna** es crucial, ya que representa el primer inóculo microbiano para el recién nacido. La **transmisión vertical del microbioma**, el parto y la lactancia, establece las bases del microbioma infantil, influyendo significativamente en la salud a corto y largo plazo. Alteraciones en la microbiota materna pueden ser transferidas al neonato, afectando su colonización microbiana inicial y contribuyendo, junto con factores genéticos y ambientales, al desarrollo de **enfermedades no transmisibles (ENTs)** como obesidad, alergias y diabetes. Estudios epidemiológicos respaldan la teoría de la “*Programación Temprana*”, según la cual un ambiente gestacional o perinatal adverso puede alterar los patrones fisiológicos y estructurales de desarrollo infantil. Este impacto resalta la importancia del ambiente microbiano en los primeros estadios de la vida, dado su profunda influencia en la salud materno-infantil, el desarrollo infantil y la prevención de enfermedades en la adultez. En esta presentación, exploraremos los estudios disponibles sobre la transmisión vertical

de bacterias entre madre e hijo, los factores que influyen en este proceso y el papel clave que desempeñan en la salud a corto y largo plazo.

## Microbiota materna y su importancia para la descendencia

Los primeros 1.000 días de vida, desde la gestación hasta los dos años, son fundamentales para la colonización inicial y el establecimiento de microorganismos pioneros en el cuerpo humano, así como para el desarrollo y maduración del sistema inmunitario. Este período se considera una “*ventana de oportunidad*” crítica con efectos en la programación metabólica, inmunológica y microbiológica con impacto en la salud futura. La microbiota materna es la principal fuente microbiana para el recién nacido. Factores externos, como la dieta, también son clave en el ensamblaje y evolución de la microbiota durante la infancia y la etapa adulta (Samarra et al. 2024b).

## ¿Qué ocurre con la microbiota durante el embarazo?

Durante el embarazo, la fisiología y el metabolismo maternos se adaptan para crear un entorno intrauterino óptimo que favorezca el crecimiento y desarrollo saludable del feto. Estas adaptaciones incluyen cambios endocrinos, inmunitarios y metabólicos que también promueven un estado proinflamatorio que se refleja en cambios en la microbiota de la mujer en diferentes nichos, como la vagina, el intestino y la cavidad oral (Koren et al., 2024). Por ejemplo, la diversidad microbiana vaginal disminuye mientras aumentan los niveles de *Lactobacillus*, especialmente *Lactobacillus crispatus*, que

se asocia con embarazos a término, en contraste con ciertas comunidades microbianas relacionadas con partos prematuros. A nivel intestinal, la microbiota experimenta cambios significativos hacia el final del embarazo que incluyen un perfil más proinflamatorio, con aumento de *Pseudomonadota* (familia *Enterobacteriaceae*) y *Actinomycetota* (*Bifidobacterium*), así como una disminución de los productores de ácidos grasos de cadena corta (SCFA). Estas alteraciones se relacionan con fenotipos como el aumento de peso, inflamación de bajo grado y resistencia a la insulina, común en los embarazos a término que cursan sin patología. Además, el uso de antibióticos durante el embarazo afecta la microbiota materna y la de la descendencia, aumentando la colonización vaginal por *Staphylococcus* y el riesgo de alergias y obesidad. También se han descrito cambios significativos en la microbiota oral durante el embarazo, incluyendo un aumento en el recuento de bacterias viables y en los niveles de patógenos como *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y especies del género *Candida*. Estas alteraciones se asocian con complicaciones como enfermedad periodontal, parto prematuro, diabetes gestacional, preeclampsia entre otras.

### ¿Existe una transmisión vertical de la microbiota materno-fetal durante gestación?

La idea que el feto puede adquirir microorganismos materno durante la gestación, «hipótesis de la colonización in utero», ha sido objeto de intenso debate. Aunque numerosos estudios han explorado este tema en los últimos años, no se ha logrado confirmar la existencia de una «microbiota» en la interfase materno-fetal, principalmente debido a la baja cantidad de ADN en las muestras, contaminación cruzada por técnica de secuenciación o contaminación de reactivos, etc (Kennedy et al. 2023). Sin embargo, hay evidencia sobre como los microorganismos maternos y sus componentes, como ADN, fragmentos celulares y metabolitos entre otros, desempeñan un papel clave en la inmunidad fetal. Estudios recientes han mostrado el impacto de la microbiota materna en la fisiología placentaria (Pronovost et al., 2023; Lopez-Tello et al., 2022) y también en el desarrollo fetal (Husso et al., 2023) en modelos *in vivo*. Se ha identificado un perfil único de metabolitos en el intestino fetal, compuesto por derivados bacterianos y del huésped vinculados a la actividad microbiana (Li et al., 2020). Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de interacciones complejas en la interfase materno-fetal, donde metabolitos microbianos y vesículas extracelulares influyen en el sistema inmune fetal y en el desarrollo placentario y por tanto, en el desarrollo fetal y del neonato.

### El parto es el momento clave en la transmisión vertical de la microbiota materno-neonatal:

#### ¿Cuál es la evidencia científica?

Mientras que la transmisión materno-fetal no se ha confirmado, cada vez hay más evidencia que respalda la trans-

misión vertical de cepas específicas entre de madre a hijo, y el papel del parto por cesárea, la exposición a antibióticos, la prematuridad y las prácticas de lactancia en la transmisión y persistencia de estas cepas en el neonato. La transmisión del microbioma de madre a hijo es un proceso esencial que comienza en el parto y continúa a lo largo de la lactancia. Este proceso es fundamental para el desarrollo adecuado de la microbiota del niño, lo que a su vez influye en su salud a largo plazo. Durante el parto vaginal, el recién nacido entra en contacto con la microbiota vaginal y fecal materna, facilitando la colonización inicial de su intestino por microorganismos beneficiosos como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides*. En cambio, los nacidos por cesárea tienen una colonización intestinal distinta, dominada por microorganismos ambientales y hospitalarios, lo que puede limitar este primer contacto microbiano crucial. Los bebés nacidos por cesárea presentan una microbiota menos diversa, lo que se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades alérgicas, metabólicas e inmunológicas a lo largo de su vida.

La transmisión de la microbiota en el entorno materno-infantil es relevante pero aún más, es conocer la transmisión de bacterias específicas y el papel que estas pueden ejercer en la evolución de la microbiota infantil. En este área, las bacterias del género *Bifidobacterium* son las bacterias más comúnmente transmitidas desde las heces maternas al intestino del neonato. Se ha demostrado que las cepas específicas de *B. longum* y *B. breve* persisten en el microbioma del lactante hasta los 4 meses de edad (Ferretti et al., 2018). Sin embargo, la persistencia de estas cepas no está garantizada (Asnicar et al., 2017). Recientemente, nuestro equipo ha mostrado que el ambiente de nacimiento influye en la dinámica de adquisición de cepas microbianas maternas durante su primer mes (Selma-Royo et al. 2024). Estas diferencias que también están relacionadas con el tipo de parto se desvanecen a los seis meses, aunque persisten aquellas vinculadas al lugar de nacimiento, lo que sugiere una influencia continua del entorno en la salud intestinal del bebé. Además, la lactancia materna prolongada es un factor crítico en la transmisión y retención de cepas microbianas especializadas en metabolizar los oligosacáridos de la leche materna y observamos que la transición de la lactancia exclusiva a la introducción de alimentos sólidos está asociada con cambios en la composición de las cepas intestinales, adaptándose a una dieta más variada. En este estudio, observamos que las cepas iniciales de *Bifidobacterium longum* adquiridas por el bebé son reemplazadas a los seis meses, coincidiendo con el destete y la introducción de alimentos sólidos. Las distintas subespecies de *B. longum* muestran diferentes capacidades para degradar oligosacáridos, sugiriendo una adaptación funcional a la dieta del lactante. También hemos analizado el efecto de otros factores en la transmisión vertical microbiana como la localización geográfica y la industrialización. Hemos mostrado (Manara

et al. 2023) que la microbiota intestinal de los recién nacidos en no-industrializados (como Etiopía) compartieron una fracción menor del microbioma con sus madres comparado con la mayoría de las poblaciones occidentalizadas, a pesar de mostrar una mayor diversidad del microbioma, representando las especies no caracterizadas, una fracción sustancial de las cepas compartidas entre madre e hijo en la cohorte etíope. El impacto del ambiente en la microbiota materno-infantil es un aspecto clave del que aun tenemos poca evidencia científica (Cruells et al. 2024).

### **Transmisión vertical de la microbiota durante la lactancia: ¿qué sabemos?**

La lactancia materna es ampliamente reconocida por sus múltiples beneficios para la salud del lactante, ya que aporta nutrientes esenciales y bacterias beneficiosas que contribuyen al desarrollo del microbioma intestinal y oral del lactante. No obstante, investigaciones recientes han revelado que la leche materna también puede ser una fuente de genes de resistencia a los antibióticos (ARGs) para el lactante en desarrollo (Bernabeu et al. 2024; Samarra et al. 2023 & 2024a). Estudios han identificado cepas bacterianas resistentes en la leche humana, y análisis metagenómicos han detectado altos niveles de ARGs y elementos genéticos móviles, lo que evidencia que el resistoma del lactante guarda una gran similitud con el de la leche materna. Esta transferencia vertical de microorganismos resistentes subraya el papel crítico de la madre en la configuración del resistoma intestinal del bebé. Es importante destacar que estos genes resistentes no siempre tienen su origen exclusivamente en la madre, ya que también pueden proceder de fuentes externas. La transferencia horizontal de genes de resistencia puede ocurrir en diversas etapas del proceso, ampliando las posibles vías de exposición (Samarra et al., 2023). En este contexto, es crucial comprender los mecanismos de transferencia y desarrollar estrategias para minimizar los riesgos asociados, sin comprometer los beneficios de la lactancia materna.

### **¿Podemos emplear la dieta como herramienta para modular la transmisión vertical de microbioma entre madres e hijos?**

La dieta materna juega un papel crucial en la salud de la madre y el bebé, ya que influye directamente en la microbiota intestinal y en cómo esta se transmite al recién nacido. Durante el embarazo, la lactancia y los primeros meses de vida, la alimentación materno-infantil afecta al bienestar de ambos, y al mismo tiempo, establece las bases del desarrollo del microbioma infantil. Estas etapas de la vida son ventanas únicas para intervenir y mejorar la salud futura mediante decisiones alimenticias conscientes.

Recientes estudios muestran que una dieta rica en frutas, verduras, legumbres y cereales integrales ayuda a promover bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y otras bacterias

productoras de ácidos grasos de cadena corta. Por otro lado, consumir alimentos altos en grasas saturadas y azúcares refinados puede reducir la diversidad microbiana y aumentar las bacterias de carácter proinflamatorio. El consumo de alimentos fermentados también es una fuente de bacterias para el entorno materno-infantil. En un estudio reciente (Manara et al. 2023) demostramos que un alimento fermentado de producción local en Etiopía, la injera, puede contribuir a la mayor diversidad observada en el intestino de los lactantes etíopes con bacterias que no forman parte del microbioma humano pero que se adquieren a través del consumo de alimentos fermentados. Nuestro equipo ha mostrado que la alimentación materna influye en la microbiota presente en la leche materna, así como también en otros componentes bioactivos como los oligosacáridos de la leche humana (HMO) con efectos en la microbiota infantil y por tanto, en su salud. En conjunto, estos resultados demuestran que el estilo de vida y la alimentación pueden influir en los patrones de intercambio de cepas entre la madre y el lactante. Un mayor número de estudios centrados en la dieta y componentes dietéticos, así como el empleo de suplementos como los bióticos son necesarios para modular la microbiota y mejorar la salud materno-infantil.

### **Conclusiones**

La transmisión vertical del microbioma es un proceso complejo y fundamental que afecta profundamente la salud materno-infantil. Comprender los factores que modulan esta transferencia, como la dieta, el tipo de parto y la lactancia, es esencial para diseñar estrategias que promuevan la salud a largo plazo.

### **Agradecimientos**

Esta presentación es el resultado del esfuerzo conjunto de un equipo de investigadores, encabezado por MAINBiotics Lab en el IATA-CSIC, y respaldado por una amplia red de colaboradores tanto a nivel nacional como internacional. Queremos expresar nuestro sincero agradecimiento a las familias que han participado en nuestros estudios, así como a todas las entidades clínicas involucradas y las agencias financiadoras (como la ERC, GVA, MCIN, entre otras), cuyo apoyo ha sido fundamental. MCC agradece la concesión del MCIN/AEI al IATA-CSIC como Centro de Excelencia Acreditación Severo Ochoa (CEX2021-001189-S/MCIN/AEI/10.13039/501100011033).

### **Bibliografía**

- Asnicar F, Manara S, Zolfo M, Truong DT, Scholz M, Armanini F, et al. Studying vertical microbiome transmission from mothers to infants by strain-level metagenomic profiling. *mSystems*. 2017; 2(1): e00164-16.
- Bernabeu M, Cabello-Yeves E, Flores E, Samarra A, Kimberley Summers J, Marina A, Collado MC. Role of vertical and horizontal microbial transmission of antimicrobial resistance genes in early life: insights from maternal-infant dyads. *Curr Opin Microbiol*. 2024; 77: 102424.

- Cruells A, Cabrera-Rubio R, Bustamante M, Pelegrí D, Cirach M, Jimenez-Arenas P, et al. The influence of pre- and postnatal exposure to air pollution and green spaces on infant's gut microbiota: Results from the MAMI birth cohort study. *Environ Res.* 2024; 257: 119283.
- Ferretti P, Pasolli E, Tett A, Asnicar F, Gorfer V, Fedi S, Armanini F, et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2018; 24(1): 133-45.e5.
- Husso A, Pessa-Morikawa T, Koistinen VM, Kärkkäinen O, Kwon HN, Lahti L, et al. Impacts of maternal microbiota and microbial metabolites on fetal intestine, brain, and placenta. *BMC Biol.* 2023; 21(1): 207.
- Kennedy KM, de Goffau MC, Perez-Muñoz ME, Arrieta M-C, Bäckhed F, Bork P, et al. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. *Nature.* 2023; 613(7945): 639-49.
- Koren O, Konnikova L, Brodin P, Mysorekar IU, Collado MC. The maternal gut microbiome in pregnancy: implications for the developing immune system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024; 21(1): 35-45.
- Li Y, Toothaker JM, Ben-Simon S, Ozeri L, Schweitzer R, McCourt BT, et al. In utero human intestine harbors unique metabolome, including bacterial metabolites. *JCI Insight.* 2020; 5(21): e138751.
- Lopez-Tello J, Schofield Z, Kiu R, Dalby MJ, van Sinderen D, Le Gall G, et al. Maternal gut microbiota *Bifidobacterium* promotes placental morphogenesis, nutrient transport and fetal growth in mice. *Cell Mol Life Sci.* 2022; 79(7): 386.
- Manara S, Selma-Royo M, Huang KD, Asnicar F, Armanini F, Blanco-Miguez A, et al. Maternal and food microbial sources shape the infant microbiome of a rural Ethiopian population. *Curr Biol.* 2023; 33(10): 1939-50.e4.
- Pronovost GN, Yu KB, Coley-O'Rourke E, Telang SS, Chen AS, Vuong HE, et al. The maternal microbiome promotes placental development in mice. *Sci Adv.* 2023; 9(40): eadk1887.
- Rautava S, Selma-Royo M, Oksanen T, Collado MC, Isolauri E. Shifting pattern of gut microbiota in pregnant women two decades apart - an observational study. *Gut Microbes.* 2023; 15(1): 2234656.
- Samarra A, Cabrera-Rubio R, Martínez-Costa C, Collado MC. Unravelling the evolutionary dynamics of antibiotic resistance genes in the infant gut microbiota during the first four months of life. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2024a; 23(1): 72.
- Samarra A, Esteban-Torres M, Cabrera-Rubio R, Bernabeu M, Arboleya S, Gueimonde M, Collado MC. Maternal-infant antibiotic resistance genes transference: what do we know? *Gut Microbes.* 2023; 15(1): 2194797.
- Samarra A, Flores E, Bernabeu M, Cabrera-Rubio R, Bäuerl C, Selma-Royo M, Collado MC. Shaping microbiota during the first 1000 days of life. *Adv Exp Med Biol.* 2024b; 1449: 1-28.
- Selma-Royo M, Dubois L, Manara S, Armanini F, Cabrera-Rubio R, Valles-Colomer M, et al. Birthmode and environment-dependent microbiota transmission dynamics are complemented by breastfeeding during the first year. *Cell Host Microbe.* 2024; 32(6): 996-1010.e4.

# Microbiota e inmunidad

José Manuel Martín Villa

*Departamento de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.*

*Correspondencia: jmmvilla@ucm.es*

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):64-67

## Microbiota e inmunidad

La inmunidad de las mucosas es uno de los componentes más importantes del sistema inmunitario en adultos para la defensa frente a patógenos, a la vez que cumple una de las normas esenciales del sistema inmunitario: el reconocimiento y aceptación de lo propio y la aceptación de agentes externos, pero beneficiosos, como los componentes de la microbiota.

Actualmente se acepta que el número de microorganismos que se encuentran en el cuerpo humano supera al número de células del organismo y se reparte entre los sistemas digestivo, respiratorio, genitourinario y otros sistemas del cuerpo humano [Sender R et al., 2016]. Este hecho hace que la comprensión de la fisiopatología humana y la patogénesis de las enfermedades humanas sea difícil sin tener en cuenta la interacción de esta microbiota con los sistemas del organismo.

El sistema inmunitario ha de convivir con estos microorganismos, siendo capaz de aceptar unos (los mutualistas) y de eliminar otros (los patógenos). Esto se consigue gracias a un delicado equilibrio entre los componentes de la respuesta inmunitaria y la microbiota.

## Características de la microbiota

La microbiota comprende un conjunto de microorganismos vivos que se han establecido en un entorno específico dentro de un organismo hospedador y que generalmente mantienen en él una relación fundamentalmente mutualista [Hou K et al., 2022]. Durante la historia evolutiva de las especies, se ha producido una coevolución con una gran variedad de microorganismos que han colonizado diferentes ambientes, favoreciendo la creación y mantenimiento de

hábitats específicos en los que pueden realizar actividades simbióticas beneficiosas para el organismo hospedador [Berg G et al., 2020]. Estos colonizadores están presentes en varias especies eucariotas, desde plantas hasta insectos y mamíferos, y desempeñan un papel crucial en la configuración tanto de la fisiopatología como del perfil bioquímico del organismo huésped [Hou K et al., 2022].

La microbiota incluye bacterias, hongos, protozoos, arqueas, virus y viroides (incluidos los recientemente descubiertos «obeliscos») [Krishnamurthy HK et al., 2023; Soriano V et al., 2024], y aún se desconoce el significado de las múltiples secuencias virales integradas en el genoma humano. Todos estos procesos se consideran de gran importancia para el metabolismo, la inmunidad y la homeostasis del huésped. Las funciones que la microbiota desempeña en los organismos humanos son variadas y complejas; en el intestino, por ejemplo, las bacterias simbiotas que viven en él son responsables de la estimulación del sistema inmunitario en el adulto, de la fermentación de los alimentos o de la producción de vitaminas.

La microbiota del tracto gastrointestinal, en particular, ha sido objeto de numerosos estudios debido a su relevante relación con el sistema inmunitario en el GALT humano (Gut Associated Lymphoid Tissue) [Bemark M et al., 2024], uno de los principales componentes del sistema inmunitarios en adulto, y a su función en sistemas complejos de la fisiología humana como el eje cerebro-intestino [De la Fuente M, 2021].

La alteración de este delicado entorno microbiano intestinal simbiótico por factores extrínsecos, como cambios en la dieta o la ingesta de medicamentos, puede dar lugar

a una situación de disbiosis (pérdida del equilibrio en la composición microbiana) y, posteriormente, a un mal funcionamiento del sistema inmunitario, tanto de la mucosa afectada como sistémico. Estos eventos son un factor común en muchas enfermedades en las que las relaciones y la regulación microbiota- sistema inmunitario no funcionan de forma adecuada, como las propuestas para la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal, los trastornos neurodegenerativos o la artritis reumatoide [Zheng D et al., 2020]. Como ya se ha mencionado, la interacción entre el sistema inmunitario y la microbiota es un proceso complejo y, sin embargo, crucial para el correcto mantenimiento de la homeostasis en el ser humano.

## Relación de la microbiota con el sistema inmunitario innato y adaptativo

### Sistema inmunitario innato

En los últimos años se han descrito varias vías de comunicación entre la microbiota y el sistema inmunitario innato. La vía más inmediata de activación es a través de la interacción entre receptores tipo Toll (*Toll Like Receptors*, TLR) y los patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMP) [Yiu JH et al., 2017]. Esta interacción, además, está implicada en la regulación de la abundancia de la microbiota y en el mantenimiento de la integridad de los tejidos [Chu H et al., 2013].

En particular, se ha descrito la relevancia de TLR5 en la colonización del tracto intestinal de los neonatos por la microbiota simbiote [Zheng D et al., 2020]. Otros TLR, como TLR1 y TLR2, también participan en la regulación del sistema inmunitario a través del reconocimiento del polisacárido A en cooperación con Dectin-1 [Erturk-Hasdemir D et al., 2019].

Otros receptores, como los de tipo NOD (*NOD-Like Receptor*, NLR), también intervienen en la regulación del sistema inmunitario intestinal y en la reparación tisular: el reconocimiento de la microbiota comensal por NOD2 reduce la inflamación en el intestino al tiempo que promueve la regeneración epitelial [Zeng D et al., 2020].

Finalmente, la actuación de las células epiteliales es también relevante. En casos de disbiosis, enfermedad o situaciones inflamatorias, estas células, con función de presentación antigénica a través de sus moléculas de histocompatibilidad de clase II de superficie, son capaces de inducir respuestas defensivas frente a patógenos, especialmente con la producción de interferones, que también está asociada a la modulación de la composición de la microbiota. Recientemente, se ha identificado un nuevo tipo de células mesenquimales subepiteliales que expresan la citocina RANKL y que actúan como inductores de células M intestinales, fomentando así la producción de IgA y la diversificación de la microbiota intestinal [Zeng D et al., 2020].

### Sistema inmunitario adquirido

El sistema inmunitario adquirido también se ve modulado directamente por la presencia de microorganismos en distintos entornos colonizados y su función puede verse alterada tras una colonización por patógenos. Esta modulación afecta tanto a los linfocitos T, como a los linfocitos B, productores de inmunoglobulinas.

### Linfocitos T

Microorganismos mutualistas del intestino humano contribuyen en gran medida al mantenimiento y la expansión de diferentes subtipos de células T [Kim KS, 2022]. En los adultos, el intestino es el principal lugar de mantenimiento de las poblaciones de linfocitos residentes en el organismo. Los metabolitos de los microorganismos comensales, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), desempeñan un papel importante en la activación y regulación de las células T en este lugar. Además, las respuestas Th1/Th2 de las células T CD4+ están condicionadas por microorganismos que son reconocidos por las células T a través de su presentación por células dendríticas: los géneros *Klebsiella* o *Lactobacillus* pueden desequilibrar la balanza hacia una respuesta Th1 inhibiendo la producción de citocinas típicas de la respuesta Th2, como la IL4, aumentando la producción de IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  y citocinas proinflamatorias de tipo Th1 [Shim JA et al., 2023]. Por otro lado, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* o *Lactocaseibacillus* activan una respuesta Treg, inhibiendo a su vez las respuestas Th2 o Th17 mediante la producción de IL10. La respuesta Th17 se potencia cuando los linfocitos T reconocen *Prevotella* o ciertas bacterias grampositivas, entre otras. En concreto, la respuesta Th17 se ha estudiado ampliamente en las últimas décadas porque puede desempeñar un papel proinflamatorio o antiinflamatorio en función del microorganismo que active a los linfocitos T. Los linfocitos T CD8+ se ven muy influidos por los metabolitos liberados al medio ambiente por los microorganismos comensales. Ciertos metabolitos, como el propionato o el butirato entre otros, son capaces de regular positiva o negativamente la actividad de los linfocitos T CD8+ mediante distintos mecanismos, como la regulación al alza de la expresión de granzima B e IFN $\gamma$  o la regulación a la baja de la producción de IL12 por parte de las células presentadoras de antígeno [Shim JA et al., 2023]. Estos metabolitos secretados por la microbiota, especialmente los AGCC, son esenciales para la generación de linfocitos T CD8+ de memoria [Bachem A et al., 2019]. Distintos grupos de células T foliculares (Tfh), linfocitos  $\gamma\delta$ T, NKT, iNKT y MAIT (células T invariantes asociadas a la mucosa) también se ven influidos por la microbiota y los metabolitos secretados al medio ambiente [Shim JA et al., 2023].

La piel es un lugar inmunológicamente relevante debido a su función como primera barrera protectora y a la composición microbiana que habita en ella. La piel es uno de

los sitios del ser humano que acumula el mayor número de linfocitos efectores y de memoria. La secreción de IL17 por linfocitos T microbiota-específicos en la piel puede modular la actividad antimicrobiana de los queratinocitos [Shen W et al., 2014]. Actualmente se sabe que amplias poblaciones de linfocitos Th17 reconocen específicamente la microbiota comensal en la piel (y en otros lugares, como en el intestino), de modo que alteraciones en la composición de la microbiota pueden afectar a la función de las células T en esos lugares anatómicos [Shen W et al., 2014].

### Linfocitos B

La inmunoglobulina A (IgA) desempeña un papel crucial en la respuesta inmunitaria adquirida y la microbiota modula directa o indirectamente sus funciones. Así, influye en el repertorio de IgA secretada, específica para la microbiota comensal. La IgA puede producirse de forma independiente o dependiente de T y desempeña un papel importante en la conformación de la composición microbiana del intestino. La IgA específica secretada en respuesta a la microbiota comensal inicia un bucle regulador en el que también participan las células Treg, que ayuda a mantener la homeostasis y a equilibrar la composición microbiana. Esta inmunoglobulina tiene también la capacidad de reconocer y oponizar ciertos tipos de bacterias (denominadas colitogénicas), lo que contribuye a mantener el equilibrio de la microbiota en condiciones de eubiosis y prevenir situaciones inflamatorias [Zheng D et al., 2020].

Defectos o alteraciones en la enzima AID (*Activation-Induced Deaminase*) que regula el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas durante la maduración de la respuesta inmunitaria, afecta a la síntesis de IgA. Pues bien, estos defectos tienen como consecuencia alteraciones serias en la composición de la microbiota.

Esto revela que la comunicación entre los componentes del sistema inmunitario y la microbiota es bidireccional: cambios en la microbiota afectan a la síntesis de IgA, y defectos en las síntesis de IgA afectan, a su vez, la composición de la microbiota.

### Sistema principal de histocompatibilidad (MHC, Major Histocompatibility Complex)

El sistema principal de histocompatibilidad (en humanos, HLA *Human Leukocyte Antigen*) es un sistema extremadamente polimórfico (múltiples genes y múltiples alelos) que codifica glicoproteínas de membrana, con funciones tanto activadoras como reguladoras de la respuesta inmunitaria. Actualmente se conoce que la función principal del sistema HLA se centra en la presentación de péptidos (propios o provenientes de patógenos) para iniciar la respuesta inmunitaria adecuada.

Sin embargo, este sistema está implicado en otros eventos biológicos poco esclarecidos. Los mecanismos por los cuales

el sistema HLA se implica en la susceptibilidad a padecer enfermedades autoinmunes, en los éxitos o fracasos en los trasplantes de órganos y tejidos o en las señales de control sobre el sistema inmunitario para no rechazar el feto durante el embarazo, no se conocen con detalle [Arnaiz-Villena A et al., 2022].

### Papel del HLA en la composición de la microbiota

Estudios recientes han demostrado que el sistema HLA desempeña un papel clave en la regulación de la composición de la microbiota y en la disbiosis que se produce en determinadas enfermedades [Marietta E et al., 2015]. La presencia de alelos HLA ligados a enfermedades podría favorecer la colonización del medio intestinal por bacterias inusuales y patógenas que promuevan un entorno proinflamatorio, con niveles elevados de citoquinas características de una respuesta Th17, favoreciendo la permeabilidad intestinal [Marietta E et al., 2015]. Estos estudios sugieren que las moléculas HLA pueden desempeñar un papel fundamental tanto en el mantenimiento de la homeostasis entre la microbiota y el huésped, como en la colonización de bacterias específicas que se encuentran en las enfermedades intestinales asociadas a HLA.

Sin embargo, aún se desconocen los mecanismos moleculares que vinculan los alelos HLA y la microbiota. Se plantea la hipótesis de que las distintas moléculas HLA modulan la colonización microbiana mediante la presentación antigénica a las células T, de modo que el sistema inmunitario reconoce determinados tipos de microorganismos y no otros, eliminando aquellos que sí son reconocidos por el sistema inmunitario [Arnaiz-Villena A et al., 2024]. Este reconocimiento de unas especies u otras puede estar alterado en pacientes con una enfermedad ligada a alelos HLA y que favorezcan la colonización de microorganismos más proinflamatorios, lo que provocaría una alteración de la eubiosis. Otro mecanismo planteado sugiere que ciertas especies de microorganismos, pero no otras, poseen proteínas de superficie que interactúan con los dominios similares a las inmunoglobulinas de las moléculas HLA del huésped, controlando a través de estas interacciones la composición de la microbiota.

Por tanto, podría ocurrir que el genotipo HLA de una persona tuviera un efecto directo sobre la composición de la microbiota a través del reconocimiento de péptidos específicos derivados de los microorganismos presentes.

### Bibliografía

- Arnaiz-Villena A, Juárez I, Vaquero-Yuste C, Lledo T, Martín-Villa JM, Suárez-Trujillo F. Complex interactions between the human major histocompatibility complex (MHC) and microbiota: Their roles in disease pathogenesis and immune system regulation. *Biomedicine*. 2024; 12(8): 1928.
- Arnaiz-Villena A, Suárez-Trujillo F, Juárez I, Rodríguez-Sainz C, Palacio-Gruber J, Vaquero-Yuste C, et al. Evolution and molecular interactions of major histocompatibility complex (MHC)-G, -E and -F genes. *Cell Mol Life Sci*. 2022; 79: 464.

- Bachem A, Makhoul C, Binger KJ, de Souza DP, Tull D, Hochheiser K, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote the memory potential of antigen-activated CD8(+) T cells. *Immunity*. 2019; 51: 285-97.e5.
- Bemark M, Pitcher MJ, Dionisi C, Spencer J. Gut-associated lymphoid tissue: A microbiota-driven hub of B cell immunity. *Trends Immunol*. 2024; 45: 211-23.
- Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergés MC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: Old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020; 8: 103.
- Chu H, Mazmanian SK. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol*. 2013; 14: 668-75.
- De la Fuente M. The role of the microbiota-gut-brain axis in the health and illness condition: A focus on Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2021; 81(4): 1345-60.
- Erturk-Hasdemir D, Oh SF, Okan NA, Stefanetti G, Gazzaniga FS, Seeburger PH, et al. Symbionts exploit complex signaling to educate the immune system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(52): 26157-66.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7(1): 135.
- Kim KS. Regulation of T cell repertoires by commensal microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 1004339.
- Krishnamurthy HK, Pereira M, Bosco J, George J, Jayaraman V, Krishna K, et al. Gut commensals and their metabolites in health and disease. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1244293.
- Marietta E, Rishi A, Taneja V. Immunogenetic control of the intestinal microbiota. *Immunology*. 2015; 145: 313-22.
- 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.
- Shen W, Li W, Hixon JA, Bouladoux N, Belkaid Y, Dzutzzev A, et al. Adaptive immunity to murine skin commensals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111: E2977-86.
- Shim JA, Ryu JH, Jo Y, Hong C. The role of gut microbiota in T cell immunity and immune mediated disorders. *Int J Biol Sci*. 2023; 19: 1178-91.
- Soriano V, Moreno-Torres V, Corral O. Obelisks - Newly discovered virus-like particles. *AIDS Rev*. 2024 [En prensa]. doi: 10.24875/AIDS-REV.M24000069.
- Yiu JH, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism. *J Mol Med (Berl)*. 2017; 95(1): 13-20.
- Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020; 30: 492-506.

# Efecto del consumo de yogur sobre el sistema inmunitario

Alfredo Corell Almuzara

*Catedrático de Inmunología. Departamento de Bioquímica Médica y Biología Molecular e Inmunología. Facultad de Medicina – Campus Macarena. Universidad de Sevilla. Facultativo Inmunología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

*Correspondencia:* alfredo.corell@us.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):68-71

## Introducción

El sistema inmunitario humano desempeña un papel fundamental en la protección contra patógenos y en el mantenimiento de la homeostasis. En los últimos años, la investigación sobre la influencia de la nutrición en la modulación inmunitaria ha crecido exponencialmente. Dentro de este contexto, los productos lácteos fermentados, como el yogur, han atraído gran atención debido a su capacidad para alterar favorablemente la microbiota intestinal y, por ende, influir en diversos procesos inmunitarios. Este artículo analiza los hallazgos clave de un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego sobre el consumo de yogur fresco y pasteurizado, centrándose en los efectos específicos de cada tipo y en los beneficios comunes observados.

## La importancia de los hábitos saludables en la función inmunitaria

El estado de nuestro sistema inmunitario está íntimamente relacionado con el estilo de vida. Los hábitos dietéticos equilibrados, que incluyen una adecuada ingesta de frutas, verduras y proteínas de calidad, proporcionan los nutrientes necesarios para mantener una respuesta inmunitaria óptima. Asimismo, el sueño reparador desempeña un papel crucial, ya que durante el descanso se llevan a cabo procesos de reparación celular y regulación de citocinas, esenciales para la defensa frente a infecciones.

La actividad física moderada es otro pilar fundamental; estudios han demostrado que el ejercicio regular mejora la circulación de células inmunitarias y reduce la inflamación

crónica. Por el contrario, el estrés crónico tiene un efecto inmunosupresor, alterando el equilibrio de citocinas pro y antiinflamatorias. Finalmente, evitar el consumo de sustancias tóxicas como el tabaco y el alcohol es vital para prevenir el daño celular y preservar la función inmunitaria. En conjunto, estos hábitos no solo contribuyen al bienestar general, sino que también fortalecen nuestras defensas frente a enfermedades.

## Probióticos y prebióticos: aliados clave para la salud inmunitaria

Entre las herramientas nutricionales más prometedoras para fortalecer el sistema inmunitario destacan los probióticos y los prebióticos. Los probióticos son microorganismos vivos, principalmente bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que al ser ingeridos en cantidades adecuadas promueven la salud intestinal. Actúan modulando la microbiota, mejorando la barrera intestinal y estimulando respuestas inmunitarias específicas, como la producción de IgA secretora, una defensa clave en las mucosas.

Por otro lado, los prebióticos son compuestos no digeribles, como fibras y oligosacáridos, que favorecen selectivamente el crecimiento de bacterias beneficiosas en el intestino. Su interacción con la microbiota produce metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta, que ejercen efectos antiinflamatorios y reguladores en el sistema inmunitario. La combinación de probióticos y prebióticos, conocida como simbióticos, ha demostrado ser especialmente eficaz para reducir infecciones respiratorias y gastrointestinales, así como para regular enfermedades inflamatorias crónicas.

## Diseño del estudio

El diseño del estudio se estructuró como un ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, aleatorizado y doble ciego, con el objetivo de evaluar los efectos del consumo regular de yogur fresco, pasteurizado y esterilizado en adultos sanos. La duración total del estudio fue de ocho semanas, divididas en tres fases: adaptación, intervención y análisis post-intervención.

## Selección de participantes

Los participantes del estudio fueron reclutados siguiendo criterios estrictos de inclusión y exclusión. Se seleccionaron adultos de entre 20 y 70 años, con índices de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>, y que no presentaran condiciones médicas crónicas, alergias a productos lácteos o consumo reciente de probióticos. Los criterios de exclusión también incluyeron tratamientos farmacológicos inmunomoduladores, infecciones recientes o participación en otros ensayos clínicos.

## Diseño de la intervención

Antes de la intervención, todos los participantes completaron una fase de adaptación de dos semanas, durante la cual consumieron yogur pasteurizado tres veces al día (125 g por porción). Este periodo garantizó la homogeneidad basal de la microbiota intestinal entre los grupos. Posteriormente, los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 2:2:1 a uno de los tres grupos de intervención:

1. **Grupo de yogur fresco:** consumieron 125 g de yogur fresco tres veces al día. Este yogur contenía bacterias vivas con una concentración mínima de 10<sup>8</sup> UFC/g de *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*.
2. **Grupo de yogur pasteurizado:** recibieron yogur con bacterias inactivadas térmicamente (< 15 UFC/g).
3. **Grupo de yogur esterilizado:** este producto no contenía bacterias viables y sirvió como control adicional.

## Procedimientos de evaluación

Se realizaron evaluaciones clínicas e inmunológicas en tres puntos temporales: al inicio del estudio (semana 0), a mitad de la intervención (semana 4) y al final (semana 8). Las principales técnicas y parámetros analizados incluyeron:

1. **Citometría de flujo:** para analizar las subpoblaciones leucocitarias, incluyendo linfocitos T CD4+ y CD8+, células B y células NK. Este método permitió evaluar cambios en el equilibrio inmunitario adaptativo.
2. **Medición de inmunoglobulinas:** los niveles séricos de IgG, IgA, IgM e IgE fueron cuantificados mediante nefelometría, proporcionando información sobre las respuestas humorales.
3. **Ensayos de fagocitosis y estallido oxidativo:** se utilizó fluorescencia para medir la actividad fagocítica de granulocitos y monocitos frente a patógenos marcados.

4. **Análisis de citocinas:** las concentraciones de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias, como IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8 e IL-10, se midieron mediante ensayos multiplex.
5. **Ensayos funcionales de células NK:** la actividad citotóxica de las células NK se evaluó mediante un ensayo de lisis celular utilizando células K562 como diana.

## Control de la adherencia y seguridad

La adherencia al protocolo se monitorizó mediante cuestionarios semanales y recuentos de envases vacíos. Además, se evaluaron eventos adversos para garantizar la seguridad de los participantes y la tolerabilidad de los productos consumidos.

## Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando métodos estadísticos paramétricos y no paramétricos, dependiendo de la distribución de las variables. Se realizaron comparaciones intergrupales mediante ANOVA de medidas repetidas y pruebas de Wilcoxon para detectar diferencias significativas en las mediciones a lo largo del tiempo. El nivel de significancia estadística se fijó en  $p < 0,05$ .

## Resultados positivos comunes a todos los tipos de yogur

Independientemente de la presencia de bacterias vivas, el consumo de yogur tuvo un impacto positivo en diversos aspectos del sistema inmunitario innato y, en menor medida, en algunos parámetros adaptativos. A continuación, se detalla cómo los tres tipos de yogur influyeron en aspectos clave del sistema inmunitario:

Independientemente de la presencia de bacterias vivas, el consumo de yogur tuvo un impacto positivo en diversos aspectos del sistema inmunitario innato:

1. **Actividad fagocítica y oxidativa:** todos los grupos mostraron un aumento significativo en la capacidad de los granulocitos y monocitos para fagocitar agentes patógenos y producir un “estallido oxidativo” necesario para eliminar microbios. Este resultado es indicativo de una mejora en las defensas de primera línea del sistema inmunitario innato. Además, los consumidores de yogur fresco tuvieron una respuesta especialmente robusta, aunque los otros grupos también presentaron mejoras menores pero estadísticamente significativas.
2. **Expresión de CD16 en granulocitos:** este receptor, que potencia la fagocitosis mediada por anticuerpos, aumentó en todos los grupos. Este cambio facilita una respuesta más rápida y eficiente a infecciones bacterianas y virales, particularmente en consumidores de yogur fresco, donde el incremento fue más pronunciado. Los grupos de yogur pasteurizado y esterilizado también experimentaron una mejoría, aunque en menor proporción.
3. **Producción de citocinas proinflamatorias:** se observaron aumentos significativos en la producción de citocinas

**Tabla 1.** Principales cambios inmunitarios según el consumo del tipo de yogur.

Grupo	Cambios
A y C	↓ IgM, ↓ IL-5, ↓ CD11b MFI, ↑ C3, ↑ IFN/CD3/28
B	↓ CD5, ↓ CD14, ↓ CD4/CD8, ↓ CD3 RA, ↓ DR MFI, ↑ IL-5, ↑ CD11b linfocitos
A	↑ IgE, ↑ CD4
C	↓ NK 10:1, ↓ CD69 PHA, ↓ CD5, ↓ CD3/CD19, ↓ CD3 RA/CD8, ↓ DR MFI, ↓ CD11b linfocitos
A, B, C	↑ Fagocitosis, ↑ Burst, ↑ IL-6, ↑ IL-8, ↑ IL-1beta, ↑ CD16.1 MFI, ↑ CD14 linfocitos/monocitos, ↑ CD11b granulocitos, ↑ CD14%, ↑ CD86

clave como IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-8, esenciales para la señalización y activación del sistema inmunitario. Estas moléculas promueven la migración de células inmunitarias al sitio de infección y favorecen la eliminación de agentes patógenos. El yogur fresco indujo los mayores incrementos en la producción de estas citocinas, seguido por el pasteurizado, mientras que el esterilizado mostró resultados menos marcados pero aún beneficiosos en comparación con la línea basal.

### Efectos exclusivos del yogur fresco

El yogur fresco, que contiene bacterias viables ( $\geq 10^8$  UFC/g de *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*), demostró beneficios adicionales en el sistema inmunitario adaptativo:

1. **Aumento de IgM:** este incremento fue clave en la potenciación de la respuesta inmunitaria primaria. La IgM es esencial para reconocer antígenos nuevos, y el yogur fresco favoreció su síntesis en niveles significativamente superiores en comparación con los otros grupos.
2. **Activación de linfocitos T CD4+ naïve:** se observó un aumento específico en estas células, que son fundamentales para la respuesta adaptativa frente a patógenos no previamente encontrados. Esto destaca la capacidad del yogur fresco para preparar al sistema inmunitario ante futuros desafíos.
3. **Producción de IFN- $\gamma$ :** la estimulación de esta citoquina, vital en las respuestas de tipo Th1, es un indicador de un sistema inmunitario adaptativo más robusto. El IFN- $\gamma$  desempeña un rol crucial en la activación de macrófagos y en la eliminación de infecciones intracelulares, y su producción solo se incrementó de manera significativa con el consumo de yogur fresco.
4. **Mejora del cociente CD4+/CD8+:** este parámetro, indicador de un sistema inmunitario equilibrado, mostró un aumento sostenido en los consumidores de yogur fresco. Esto sugiere una mejora en la capacidad del sistema para mantener una respuesta eficiente frente a infecciones y estrés inmunológico.

5. **Respuesta fagocítica potenciada:** aunque todos los tipos de yogur incrementaron la fagocitosis, los consumidores de yogur fresco mostraron una mayor eficiencia en la eliminación de patógenos mediante granulocitos activados.
6. **Modulación del perfil de citocinas:** además de la producción de citoquinas proinflamatorias, se observó una tendencia hacia un equilibrio inmunológico, con niveles modulados de IL-10, una citoquina antiinflamatoria, lo que puede favorecer una respuesta regulada y evitar inflamaciones excesivas.

### Diferencias notables con el yogur pasteurizado

El yogur pasteurizado, aunque también mostró efectos positivos, no logró inducir los beneficios observados con el yogur fresco en los marcadores del sistema inmunitario adaptativo. En particular, los niveles de IgM no aumentaron significativamente, y no se observó una activación comparable de linfocitos T naïve ni una producción sustancial de IFN- $\gamma$ .

### Implicaciones clínicas y nutricionales

Estos hallazgos tienen implicaciones importantes tanto para individuos saludables como para aquellos en riesgo de desarrollar trastornos inmunitarios o enfermedades crónicas. El consumo regular de yogur fresco podría:

1. **Fortalecer las respuestas inmunitarias primarias:** incrementando los niveles de IgM y potenciando la capacidad de adaptación a nuevos patógenos.
2. **Reducir la incidencia de infecciones:** a través de la estimulación de la actividad fagocítica y de citocinas proinflamatorias.
3. **Prevenir enfermedades crónicas:** al modular la microbiota intestinal y mejorar el equilibrio entre las subpoblaciones linfocitarias.

### Conclusiones

El estudio confirma que el consumo de yogur, en cualquiera de sus formas, contribuye al fortalecimiento del sistema inmunitario innato. Sin embargo, los beneficios del yogur fresco sobre el sistema inmunitario adaptativo desta-

can su superioridad en comparación con el pasteurizado o el esterilizado. Estos resultados subrayan la importancia de mantener bacterias viables en productos lácteos fermentados para maximizar sus efectos inmunomoduladores.

## Bibliografía

- Rivero-Pino F, Casquete M, Castro MJ, Redondo del Río P, Gutierrez E, Mayo-Isicar A, et al. Prospective, randomized, double-blind parallel group nutritional study to evaluate the effects of routine intake of fresh vs. pasteurized yogurt on the immune system in healthy adults. *Nutrients*. 2024; 16(2): 1969.
- Saavedra JM, Tschernia A. Probiotics and the immune system. *Clin Nutr*. 2002; 21(2): 109-19.
- Makino S, et al. Enhanced natural killer cell activity and anti-influenza virus activity of yogurt: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Dairy Sci*. 2010; 93(5): 1381-90.
- Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—Approaching a definition. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(2): 361s-64s.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003; 361(9356): 512-9.
- Walsh NP. Nutrition and athlete immune Health: new perspectives on an old paradigm. *Sports Med*. 2019; 49(S2): 153-68.

# Desafíos y avances en el estudio de la microbiota en el contexto de las inmunodeficiencias

Elena Seoane Reula

*Inmuno-Alergia Infantil. Servicio de Alergología. Coordinadora Asistencial del CSUR de Inmunodeficiencia primarias para niños y adultos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

*Correspondencia:* elenaseoane71@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):72-74

## Resumen

Los errores innatos de inmunidad (EII), también conocidos como inmunodeficiencias primarias (IDP), son un grupo diverso de trastornos genéticos que afectan el desarrollo y/o función del sistema inmunitario.

Estas enfermedades pueden afectar a diferentes componentes del sistema inmunitario, incluyendo células T, células B, células NK, fagocitos y proteínas. Como resultado, los pacientes con errores congénitos de la inmunidad pueden presentar una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde infecciones recurrentes hasta complicaciones gastrointestinales, autoinmunidad y malignidad.

La clasificación de los Errores Innatos de Inmunidad (EII) abarca un total de 555 EII y 17 fenocopias debidas a mutaciones en 504 genes diferentes.

Un aspecto importante de los EII es su impacto en el microbiota intestinal. Se ha observado que estos pacientes a menudo presentan disbiosis gastrointestinal, es decir, un desequilibrio en la composición de la comunidad microbiana del intestino. Esta alteración puede contribuir a la patogénesis de diversas complicaciones asociadas a estas condiciones, como la inflamación intestinal y la mayor susceptibilidad a infecciones.

Por otro lado, el microbioma intestinal desempeña un papel fundamental en la regulación de la homeostasis tisular intestinal. La simbiosis entre el huésped y su microbiota establece lo que se conoce como la “barrera mucosa”, una estrategia evolutiva que permite la inducción de respuestas protectoras contra patógenos mientras se mantiene la tole-

rancia a la microbiota comensal y los antígenos alimentarios inofensivos.

La barrera mucosa se compone de varios niveles de defensa. El primero es la barrera de moco extracelular, producida por células caliciformes secretoras especializadas. Esta barrera de moco sirve como un escudo primario, limitando efectivamente el contacto entre los microorganismos y las células del huésped. La integridad estructural y funcionalidad de este escudo de moco dependen de la microbiota comensal, ya que es esencial para la producción equilibrada de sus tres componentes funcionales principales: mucinas secretadas, antimicrobianos no específicos como péptidos, e inmunoglobulinas antimicrobianas específicas.

El segundo nivel de la barrera mucosa está implementado por las células epiteliales intestinales. Estas células están equipadas con un extenso repertorio de receptores inmunitarios innatos, lo que les permite reconocer componentes de células microbianas y metabolitos. Los receptores más importantes son los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll y tipo NOD. Su activación a través de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) está directamente vinculada a la producción de moco y diversos péptidos antimicrobianos, todos los cuales juegan un papel crucial en la integridad de la barrera.

El tercer nivel de la barrera mucosa implica la interacción de la microbiota comensal con la inmunidad innata y adaptativa, particularmente las células dendríticas y las células T reguladoras. Las células T reguladoras son reconocidas como

uno de los actores más importantes en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, y su alteración resulta en una desregulación inmunitaria, inmunidad aberrante, pérdida de tolerancia oral y, en última instancia, diversas enfermedades. También, los metabolitos derivados de la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta, juegan un papel importante en la regulación de la inmunidad intestinal.

Las interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmune del huésped en los errores innatos de la inmunidad son un tema de gran interés para conocer qué papel juegan en la regulación de la respuesta inmunitaria en estos pacientes. Aproximadamente un tercio de los EII presentan manifestaciones gastrointestinales, que en algunos casos son el principal rasgo clínico. La homeostasis intestinal depende de la interacción compleja entre la microbiota y el sistema inmune del huésped.

Los mecanismos clave de esta homeostasis incluyen la barrera epitelial, la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La barrera epitelial, compuesta por moco, péptidos antimicrobianos, IgA secretora y células epiteliales e inmunes, limita el contacto microbiano<sup>1</sup>

En la inmunidad innata, células como macrófagos, células linfoides innatas (ILCs), células T  $\gamma\delta$ , células T invariantes asociadas a mucosas (MAIT) y células T asesinas naturales invariantes (iNKT) responden a metabolitos microbianos.

La inmunidad adaptativa involucra células B que producen IgA, y células T reguladoras y Th17 que modulan las respuestas inmunitarias. Los metabolitos microbianos, como los ácidos grasos de cadena corta, influyen en la función de macrófagos y monocitos. Las ILC3 producen IL-22 en respuesta a ciertas bacterias, promoviendo la producción de péptidos antimicrobianos y la reparación epitelial. Las células MAIT reconocen intermediarios de la síntesis de riboflavina microbiana y adquieren capacidad citotóxica. La exposición temprana a esfingolípidos de comensales como *Bacteroides fragilis* restaura los números de iNKT y protege contra la colitis.

En la inmunidad adaptativa, las células B producen IgA secretora que reconoce bacterias comensales. La colonización por bacterias filamentosas segmentadas promueve la diferenciación de células Th17. *Bacteroides fragilis* promueve la diferenciación de células T CD4+ a través de la presentación del polisacárido A por células dendríticas.

El desequilibrio en estas interacciones puede contribuir a la patogénesis de trastornos inmunomediados en huéspedes genéticamente susceptibles. La disbiosis microbiana combinada con el deterioro de la inmunovigilancia y la disfunción inmune en EII puede favorecer la permeabilidad de la mucosa y conducir a inflamación.

El estudio de estas interacciones en EII puede ayudar a comprender los factores involucrados en mantener la homeostasis intestinal. Este conocimiento podría llevar al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota en pacientes con EII.

Es importante destacar que la composición de la microbiota y su interacción con el sistema inmune pueden variar según factores genéticos, ambientales y dietéticos. Por lo tanto, el enfoque personalizado en el manejo de pacientes con EII, considerando su perfil microbiano e inmunológico específico, podría ser clave para mejorar los resultados terapéuticos.

Una vez aclarado que EIIs tienen un impacto significativo en el microbiota gastrointestinal, como se ha observado tanto en modelos murinos como en humanos con errores innatos de la inmunidad. Un mecanismo clave que altera la homeostasis intestinal en las IDP es la deficiencia de IgA mucosa, la inmunodeficiencia primaria más frecuente. Esta deficiencia resulta en una mayor absorción de productos microbianos y una inflamación local debido a la pérdida del escudo de IgA que normalmente previene el contacto directo de los comensales con la barrera epitelial. Además, la falta de IgA altera la composición de las comunidades comensales, como se ha demostrado en deficiencias de RAG e IgA.

Los niveles bajos de IgA se asocian con una disminución de la diversidad de la microbiota y cambios en la composición de las comunidades microbianas. Estos hallazgos subrayan la importancia de la IgA en el mantenimiento de una microbiota intestinal saludable y diversa.

La interacción entre la microbiota y el huésped se ve alterada en múltiples niveles en las Inmunodeficiencias.

La producción de péptidos antimicrobianos, requiere la activación de receptores de reconocimiento de patrones por productos microbianos. Este proceso puede estar alterado en algunas IDP, lo que compromete esta importante función de defensa innata.

La producción de IgA específica contra comensales es otro proceso crucial que se ve afectado en las IDP, especialmente en las deficiencias de IgA. Las células inmunitarias innatas normalmente muestrean comensales y estimulan la producción de IgA específica, pero este proceso está alterado en estas condiciones.

Las células epiteliales intestinales, equipadas con receptores inmunitarios innatos, juegan un papel fundamental en el reconocimiento de componentes microbianos y la producción de moco y péptidos antimicrobianos. Su función puede estar comprometida en algunas IDP, lo que afecta la integridad de la barrera intestinal y la respuesta inmunitario local.

Las células T reguladoras, cruciales para mantener la homeostasis intestinal, están influenciadas por señales derivadas de la microbiota. Su función o desarrollo puede verse afectado en ciertas IDP, lo que contribuye a la desregulación inmunitaria y la inflamación intestinal.

En el contexto de las IDPs, se ha identificado una disbiosis en el tracto gastrointestinal tanto en ratones como en humanos con errores innatos de la inmunidad. El mecanismo mejor investigado es la falta de IgA mucosa, que resulta en una mayor absorción de productos microbianos, inflama-

ción local debido a la pérdida del escudo de IgA contra el contacto directo de los comensales con la barrera epitelial, y una composición alterada de las comunidades comensales.

En resumen, los EII alteran múltiples niveles de interacción entre el huésped y la microbiota intestinal, en muchos casos afectados lo que resulta en disbiosis y mayor susceptibilidad a la inflamación intestinal. La comprensión de estos mecanismos es crucial para el manejo de pacientes con IDP y el desarrollo de terapias dirigidas a restaurar la homeostasis intestinal. Futuros estudios deberán centrarse en estrategias para modular el microbioma intestinal y reforzar la barrera mucosa en pacientes con IDP, con el objetivo de mejorar su salud intestinal y su calidad de vida en general.

## Bibliografía

1. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020; 30: 492-506.
2. Zeiser R, Warnatz K, Rosshart S, Sagar, Tanriver Y. GVHD, IBD, and primary immunodeficiencies: The gut as a target of immunopathology resulting from impaired immunity. *Eur J Immunol.* 2022; 52: 1406-18.
3. Castagnoli R, Pala F, Bosticardo M, Licari A, Delmonte OM, Villa A, et al. Gut Microbiota– Host interactions in inborn errors of immunity. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 1416.
4. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human inborn errors of immunity: An expanding universe. *Sci Immunol.* 2020; 5:1662.
5. Pellicciotta M, Rigoni R, Falcone EL, Holland SM, Villa A, Cassani B. The microbiome and immunodeficiencies: Lessons from rare diseases. *J Autoimmun.* 2019; 98: 132-48.
6. Ray A, Dittel BN. Interrelatedness between dysbiosis in the gut microbiota due to immunodeficiency and disease penetrance of colitis. *Immunology* 2015; 146: 359-68.
7. Berbers RM, Nierkens S, Van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial dysbiosis in common variable immune deficiencies: Evidence, causes, and consequences. *Trends Immunol.* 2017; 38: 206-16.
8. Moll JM, Myers PN, Zhang C, Eriksen C, Wolf J, Appelberg KS, et al. Gut microbiota perturbation in IgA deficiency is influenced by IgA-autoantibody status. *Gastroenterology.* 2021; 160(7): 2423-34.e5.
9. Gao P, Morita N, Shinkura R. Role of mucosal IgA antibodies as novel therapies to enhance mucosal barriers. *Semin Immunopathol.* 2024; 47(1): 1.
10. Sterlin D, Fieschi C, Malphettes M, Larsen M, Gorochov G, Fadlallah J. Immune/microbial interface perturbation in human IgA deficiency. *Gut Microbes.* 2019; 10(3): 429-33.

# Uso de probióticos en las infecciones vaginales

Manuel Sánchez-Prieto<sup>1</sup>, Fernando Losa<sup>2</sup>, Helena Losa Puig<sup>3</sup>,  
Rafael Sánchez-Borrego<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Instituto Universitario Dexeus. Barcelona. <sup>2</sup>Ginecólogo. Clínica Sagrada Familia. Barcelona. <sup>3</sup>Adjunta Servicio Ginecología. Hospital Alvaro Cunqueiro. Vigo. <sup>4</sup>DiaTrecnon, Woman's Clinic. Teknon Medical Center. Barcelona.

Correspondencia: R. Sánchez-Borrego (rschez.borrego@diatros.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):75-77

El **tracto reproductivo femenino** (TRF) se puede dividir en dos regiones inmunológicas, el TRF superior (endocérvix, útero y oviducto) y el TRF inferior (vagina y ectocérvix). En la TRF inferior, las interacciones entre las células vaginales, los lactobacilos y sus productos metabólicos crean una barrera física e inmunológica contra los patógenos que contribuye a la prevención de la invasión de microbios exógenos y a la regulación de la respuesta inflamatoria (Yarbrough et al., 2015). A pesar de estos mecanismos de defensa locales del anfitrión, hasta el 75 % de las mujeres pueden experimentar una infección vaginal ocasional (Huang et al., 2023).

La **vaginitis**, una afección ginecológica frecuente en las mujeres, se debe principalmente a un desequilibrio en la microecología vaginal. La afección más diagnosticada es la vaginosis bacteriana (VB), además de otras infecciones, como la candidiasis y la tricomoniasis (Leclair y Stenson, 2022). La prevalencia de la vaginitis varía con la edad, la actividad sexual y el estado hormonal, con una mayor incidencia observada en mujeres en edad reproductiva y durante períodos de cambio hormonal como el embarazo y la menopausia (Leclair y Stenson, 2022). En respuesta a la microbiota y al control hormonal, la mucosa vaginal secreta una variedad de moléculas inmunomoduladoras, incluidos péptidos antimicrobianos (AMP), inhibidores de proteasa e inmunoglobulinas (Ig) (Adapen et al., 2022). Una clase de AMP son las  $\beta$ -defensinas humanas (HBD). HBD-1, HBD-2 y HBD-3 son péptidos catiónicos que son activos contra bacterias y patógenos vaginales comunes (Solanki

et al., 2021). El *inhibidor de proteasa leucocitaria secretora* (SLPI) y la elafina son inhibidores de proteasa que protegen el tejido de la vagina frente a la respuesta inmune hiperactiva y albergan actividad antimicrobiana e inmunomoduladora (Lyra et al., 2023).

La mayoría de las infecciones vaginales se tratan con antibióticos, aunque existe la posibilidad de recurrencia e infección crónica debido a los efectos adversos sobre los lactobacilos autóctonos. Sin embargo, la idea de qué constituye un estado «normal» frente a un estado desequilibrado, conocido como **disbiosis**, en el microbioma vaginal es un tema de debate en curso (Lehtoranta et al., 2022). Las especies de *Lactobacillus* son las bacterias dominantes en una vagina normal que pueden disminuir el pH de la vagina mediante la producción de ácido láctico. Varios tipos de lactobacilos también pueden producir peróxido de hidrógeno. La presencia de un pH bajo inducido por el peróxido de hidrógeno puede prevenir el crecimiento de varios otros microorganismos. La microbiota vaginal de los casos de VB puede modificarse reemplazando las especies de *Lactobacillus* con una alta densidad de bacterias anaeróbicas (es decir, *Mobiluncus sp.*, *Bacteroides sp.*), *Mycoplasma hominis* y *Gardnerella vaginalis* (Xavier-Santos et al., 2025).

El concepto de utilizar **probióticos y prebióticos** para estimular el crecimiento de la microbiota vaginal protectora ha generado un interés sustancial en los últimos años. Los probióticos son microorganismos vivos que fortalecen y restauran el equilibrio microbiano vaginal al reducir los niveles

de pH, la producción de bacteriocinas, la alteración de la biopelícula, la modulación de la respuesta inmunitaria y la producción de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), combatiendo así el desarrollo de patógenos. Los microorganismos probióticos generan una amplia gama de compuestos mientras metabolizan nutrientes a través de sus procesos metabólicos, que se conocen como **postbióticos**. Los postbióticos son un grupo de moléculas que incluyen ácidos grasos de cadena corta, vitaminas, péptidos, enzimas y agentes antimicrobianos (Ma et al., 2023). La investigación postbiótica para las infecciones vaginales aún se encuentra en sus fases iniciales, aunque existe un creciente interés en sus posibles ventajas. Debido a las importantes características antibiofilm de los posibles metabolitos postbióticos producidos por los lactobacilos vaginales, es imperativo realizar más investigaciones para el desarrollo de estrategias avanzadas para mantener la salud vaginal.

Los probióticos abarcan una variedad de géneros, como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Pediococcus* y varias levaduras. Las cepas de *Lactobacilli*, en particular, se han investigado a fondo por su capacidad para restaurar y mantener un microbioma vaginal saludable en términos de pH vaginal y colonización bacteriana (Glick et al., 2024). Los probióticos diseñados para la salud vaginal están fácilmente disponibles en forma de suplementos dietéticos o cápsulas/supositorios vaginales. Los estudios clínicos han demostrado que los agentes microecológicos administrados por vía oral o vaginal pueden reducir significativamente la morbilidad y la recurrencia de la vaginitis. Cuando se aplican por vía vaginal, los probióticos actúan directamente en el sitio de acción. Por el contrario, los probióticos administrados por vía oral deben atravesar el tracto gastrointestinal antes de llegar al tracto vaginal. Aunque ambas vías de administración son eficaces, los probióticos orales pueden ofrecer beneficios adicionales para la salud vaginal a través del “eje intestino-vagina” (Lehtoranta et al., 2022). Esto implica equilibrar la microbiota intestinal, inhibir o prevenir la migración de patógenos urogenitales desde el recto hasta el tracto vaginal y estimular las respuestas inmunitarias intestinales y sistémicas (Guan et al., 2023). El desequilibrio del microbioma intestinal está asociado con una amplia gama de trastornos intestinales y extraintestinales y la respuesta a los tratamientos (Porcari et al., 2025).

Las **terapias probióticas** están surgiendo como tratamiento popular para la vaginitis. Los estudios han mostrado efectos beneficiosos de los probióticos frente a las infecciones, principalmente a través de un cambio positivo en la composición de la microbiota intravaginal (Xavier-Santos et al., 2025). *Lactobacillus* spp. es el género con las especies probióticas beneficiosas intravaginales más conocidas, que descompone los carbohidratos y mantiene un ecosistema intravaginal ácido mediante la producción de ácido láctico y dióxido de carbono, impidiendo así el crecimiento de

microbios patógenos, como *Enterobacteria*, *Escherichia coli*, *Candida* spp. y *G. vaginalis*, que colonizan el canal vaginal (Chen et al., 2021). Varias especies vaginales de *Lactobacillus* spp. también tienen características protectoras, incluida la producción de peróxido de hidrógeno y su capacidad para colonizar el tracto vaginal y adherirse a las células epiteliales vaginales (Fernandes et al., 2023). Aparte de las características de la cepa, la mayoría de los ensayos clínicos con resultados positivos utilizaron formulaciones probióticas con altas dosis de *Lactobacilli* spp., aproximadamente 10<sup>9</sup> UFC, lo que demuestra que la dosis de los probióticos administrados puede desempeñar un papel en el éxito del tratamiento (Norfuad et al., 2023).

Su papel en el tratamiento de la vaginosis bacteriana (VB) se ha explorado durante mucho tiempo (Sobel, 2024). Administrados por vía oral o intravaginal, los mecanismos de acción propuestos cuando se trata del tratamiento de la VB incluyen la exclusión competitiva, la competencia por los sitios de adhesión, la producción de sustancias antimicrobianas y la modulación de la respuesta inmunitaria del anfitrión (Liu et al., 2023).

– Un metaanálisis de 2019 reveló que los probióticos solos fueron más efectivos en el tratamiento de la VB tanto a corto como a largo plazo (Wang et al., 2019).

Se debe tener en cuenta que la efectividad de los productos probióticos depende de la cantidad de células vivas administradas cada vez. En este contexto, la dosis probiótica ideal sigue sin estar definida (Tomás et al., 2020). Además de las cepas bacterianas, las formas galénicas contienen nutrientes, crioprotectores y agentes de flujo que son necesarios para la estabilidad bacteriana a lo largo del proceso de fabricación y para la conservación de la viabilidad.

Destacar que el uso de probióticos después del tratamiento con antibióticos sólo ha mostrado eficacia a corto plazo, pero no en el seguimiento a largo plazo. De manera similar, su papel en la prevención de casos recurrentes de vaginosis bacteriana también se ha explorado recientemente y se apoya su lugar en pacientes seleccionados, ya sea con la administración concurrente o después de los antibióticos (Lehtoranta et al., 2022).

Los estudios revisados proporcionan una visión generalmente positiva, aunque inconsistente, de la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la vulvovaginitis candidiásica (VVC), incluidas las perspectivas clínicas, de respuesta micológica y de prevención.

– En una revisión Cochrane, evidencias de baja y muy baja calidad mostraron que, comparado con el tratamiento convencional, el uso de probióticos como terapia adyuvante podría aumentar la tasa de curación clínica y micológica a corto plazo y disminuir la tasa de recaídas al mes, pero esto no se tradujo en una mayor frecuencia de curación clínica o micológica a largo plazo (Xie et al., 2017).

No obstante, el fluconazol sigue siendo más eficaz que los probióticos en el tratamiento de la VVC, mientras que la combinación de ambos parece reducir la recurrencia y mejorar los síntomas de manera significativa (Akinosoglou et al., 2024).

*Lactobacillus rhamnosus* Lcr35, recientemente rebautizado como *Lacticaseibacillus rhamnosus* Lcr35, es una cepa probiótica bien caracterizada y utilizada en la práctica clínica desde hace más de 50 años (Dausset et al., 2020), que interacciona con el sistema inmunitario vaginal.

- Lcr35 tiene un efecto inmunoestimulante en las células vaginales infectadas por *G. vaginalis* al activar las respuestas de las células epiteliales y dendríticas (Miquel et al., 2022). Estos efectos están asociados con la modulación de la producción de SLPI, lo que ofrece un nuevo mecanismo para la regulación de la respuesta innata por parte de los lactobacilos durante la infección por *G. vaginalis*.

Para la prevención, los probióticos parecen mejorar la salud vaginal y reducir los síntomas, mientras que la seguridad y la tolerabilidad se informan de manera consistente en todos los estudios (Xie et al., 2017), lo que afirma que los probióticos representan una intervención de bajo riesgo. Lcr35 puede sobrevivir en los tractos gastrointestinales de humanos después de la administración oral, independientemente de las diferencias dietéticas y fisiológicas entre individuos (de Champs et al., 2003), lo que podría contribuir al mantenimiento de la microbiota vaginal. Sin embargo, es difícil establecer conclusiones claras ya que los estudios relativos exploran diferentes puntos finales clínicos y tiempos de seguimiento, se incluyen poblaciones variables, se utilizan diferentes probióticos y se administran diversos programas y regímenes.

A medida que las regulaciones en torno a las afirmaciones (*claims*) de los productos probióticos se endurecen, existe una necesidad urgente de estudios que investiguen productos probióticos estandarizados y bien definidos. Se necesitan entonces ensayos controlados aleatorios de alta calidad y bien diseñados para establecer la verdadera eficacia y el uso apropiado de probióticos/prebióticos/postbióticos en el tratamiento de la vaginitis/vaginosis, incluidos puntos finales bien definidos e investigaciones sobre la duración, la vía y el momento óptimos de administración de probióticos para una máxima eficacia.

## Bibliografía

- Adapen C, Réot L, Nunez N, Cannou C, Marlin R, Lemaître J, et al. Local innate markers and vaginal microbiota composition are influenced by hormonal cycle phases. *Front Immunol.* 2022; 13: 841723.
- Akinosoglou K, Schinas G, Polyzou E, Tsiakalos A, Donders GGG. Probiotics in the management of vulvovaginal candidosis. *J Clin Med.* 2024; 13(17): 5163.
- Chen R, Li R, Qing W, Zhang Y, Zhou Z, Hou Y, et al. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Reprod Health.* 2022; 19(1): 137.
- Dausset C, Bornes S, Miquel S, Kondjoyan N, Angenieux M, Nakusi L, et al. Identification of sulfur components enhancing the anti-*Candida* effect of *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 17074.
- de Champs C, Maroncle N, Balestrino D, Rich C, Forestier C. Persistence of colonization of intestinal mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* Lcr35, after oral consumption. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(3): 1270-3.
- Fernandes MZ, Caetano CF, Gaspar C, Oliveira AS, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, et al. Uncovering the yeast diversity in the female genital tract: An exploration of spatial distribution and antifungal resistance. *Pathogens.* 2023; 12(4): 595.
- Glick VJ, Webber CA, Simmons LE, Martin MC, Ahmad M, Kim CH, et al. Vaginal lactobacilli produce anti-inflammatory  $\beta$ -carboline compounds. *Cell Host Microbe.* 2024; 32(11): 1897-909.e7.
- Guan C, Zhang W, Su J, Li F, Chen D, Chen X, et al. Antibacterial and antibiofilm potential of *Lacticaseibacillus rhamnosus* YT and its cell-surface extract. *BMC Microbiol.* 2023; 23(1): 12.
- Huang SH, Hsu HC, Lee TF, Fan HM, Tseng CW, Chen IH, et al. Prevalence, associated factors, and appropriateness of empirical treatment of trichomoniasis, bacterial vaginosis, and vulvovaginal candidiasis among women with vaginitis. *Microbiol Spectr.* 2023; 11(3): e0016123.
- Leclair C, Stenson A. Common causes of vaginitis. *JAMA.* 2022; 327(22): 2238-9.
- Lehtoranta L, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Maukonen J. Healthy vaginal microbiota and influence of probiotics across the female life span. *Front Microbiol.* 2022; 13: 819958.
- Liu P, Lu Y, Li R, Chen X. Use of probiotic lactobacilli in the treatment of vaginal infections: *In vitro* and *in vivo* investigations. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1153894.
- 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.
- Lyra A, Ala-Jaakkola R, Yeung N, Datta N, Evans K, Hibberd A, et al. A healthy vaginal microbiota remains stable during oral probiotic supplementation: A randomised controlled trial. *Microorganisms.* 2023; 11(2): 499.
- Miquel S, Verlaquet J, Garcin S, Bertran T, Evrard B, Forestier C, et al. *Lacticaseibacillus rhamnosus* Lcr35 stimulates epithelial vaginal defenses upon *Gardnerella vaginalis* infection. *Infect Immun.* 2022; 90(9): e0030922.
- Norfuad FA, Mokhtar MH, Nur Azurah AG. Beneficial effects of probiotics on benign gynaecological disorders: A review. *Nutrients.* 2023; 15(12): 2733.
- Porcari S, Mullish BH, Asnicar F, Ng SC, Zhao L, Hansen R, et al. International consensus statement on microbiome testing in clinical practice. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2025; 10(2): 154-167.
- Sobel J. Achieving effective probiotic therapy in bacterial vaginosis—still an unanswered priority? *Sex Transm Dis.* 2024 ;51(6): 441-3.
- Wang Z, He Y, Zheng Y. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis: A meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(20): 3859.
- Xavier-Santos D, Bedani R, de Almeida Vieira I, Padilha M, Lima CMG, Silva JDR, et al. Exploring the potential use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as adjuvants for modulating the vaginal microbiome: A bibliometric review. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2025 [En prensa]. doi: 10.1007/s12602-024-10444-8.
- Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11(11): CD010496.

# Exposoma en nutrición y medicina personalizada: retos y oportunidades. Plataforma cuantitativa multi-dirigida de amplia cobertura basada en LC-MS/MS

Miriam Martínez-Huélamo<sup>1,2</sup>, Meryl Cruz<sup>1</sup>, Cristina Andrés-Lacueva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Biomarcadores y Metabolómica Nutricional y de los Alimentos. Departamento de Nutrición, Ciencias de la Alimentación y Gastronomía. Instituto de Investigación en Nutrición y Seguridad Alimentaria (INSA-UB). Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Correspondencia: C. Andrés-Lacueva (candres@ub.edu)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):78-82

El **exposoma** engloba la totalidad de exposiciones ambientales a las que un individuo está sometido desde la concepción hasta el final de su vida y cómo estas interactúan con factores genéticos, epigenéticos y biológicos para influir en la salud y el desarrollo de enfermedades<sup>(1,2)</sup>,

Aunque el término exposoma fue propuesto por Christopher Wild en 2005<sup>(3)</sup>, su concepto ha evolucionado y ampliado con el tiempo, dando lugar a diferentes definiciones que resaltan aspectos específicos de las exposiciones ambientales y su impacto en la salud pública, el medio ambiente, la epidemiología y la metabolómica.

Debido a su complejidad, muchas disciplinas han contribuido y contribuirán en los próximos años a generar conocimientos en el campo del exposoma. Es por esto, que su estudio requiere de un abordaje de carácter multidisciplinar en el que se involucren distintas áreas del conocimiento como la toxicología, la epidemiología, la medicina clínica, las ciencias ómicas y las ciencias de datos, entre otras. Los avances tecnológicos están permitiendo dar los primeros pasos hacia una evaluación integral del exposoma.

La **cuantificación del exposoma** implica, por lo tanto, el uso de herramientas avanzadas, como la metabolómica, y otros enfoques “-ómicos”, junto con datos ambientales y biomarcadores biológicos. En los últimos años, la metabo-

lómica, disciplina que estudia el conjunto de metabolitos presentes en una célula, tejido, órgano u organismo en un momento dado, se ha convertido en una poderosa herramienta para caracterizar las exposiciones ambientales y la respuesta humana a estas exposiciones a nivel molecular. La metabolómica puede desempeñar un papel importante en la comprensión del vínculo entre la exposición ambiental y la salud humana, contribuyendo a dilucidar la etiología de la enfermedad, identificar rutas de exposición y descubrir nuevos biomarcadores<sup>(4)</sup>. Además, la metabolómica puede potencialmente identificar grupos de población que pueden ser más susceptibles a resultados adversos para la salud como resultado de la exposición.

Existen diferentes técnicas analíticas en metabolómica en las que destacan principalmente la resonancia magnética nuclear (RMN) y la espectrometría de masas (EM). Específicamente, la EM es capaz de medir de miles a decenas de miles de compuestos químicos en una sola ejecución analítica, ofreciendo una descripción del sistema y sus cambios en respuesta a la exposición a factores ambientales<sup>(5,6)</sup>. Si bien los métodos para caracterizar el exposoma humano se centraron inicialmente en el desarrollo de la medicina de precisión, el descubrimiento de biomarcadores de enfermedades y la nutrición<sup>(7)</sup>, la aplicación demostró que estos enfoques no

solo proporcionaban la medición de metabolitos endógenos, sino que eran lo suficientemente sensibles como para detectar sustancias químicas exógenas y el metaboloma respondía a factores externos al huésped, como diferencias en la dieta o la ubicación geográfica<sup>(8,9)</sup>.

En la práctica, la mayoría de los métodos analíticos utilizados en el análisis del exposoma se basan en métodos de espectrometría de masas (EM), normalmente combinados con cromatografía. La separación cromatográfica es necesaria antes de la EM para obtener suficiente selectividad y sensibilidad para el análisis del exposoma. Los métodos de EM de infusión directa se han utilizado en lipidómica; sin embargo, la infusión directa no es adecuada para el análisis del exposoma: la supresión iónica significativa combinada con desafíos en la identificación de compuestos isobáricos/isoméricos (p. ej., lípidos) y los artefactos generados por la fuente de iones, restringe la detección de compuestos poco abundantes, es decir, la mayoría de los químicos ambientales.

Se pueden distinguir dos enfoques en metabolómica: la metabolómica no dirigida y dirigida<sup>(10,11)</sup>. La metabolómica no dirigida es una técnica de generación de hipótesis ideal para el descubrimiento de metabolitos. Específicamente, los métodos no dirigidos intentan medir todas las características espectrales observables dentro de una muestra biológica determinada. Una vez medidas, se realizan consultas a la base de datos espectrales para identificar tentativamente las características espectrales y/o metabolitos más significativos<sup>(12,13)</sup>. Dado el potencial para realizar descubrimientos de compuestos interesantes o inesperados, el bajo costo inicial y la amplia cobertura de metabolitos (a menudo > 500 metabolitos potenciales), la metabolómica no dirigida se ha convertido en el enfoque más popular para realizar experimentos de metabolómica. Sin embargo, los métodos no dirigidos tienen sus inconvenientes. En particular, la metabolómica no dirigida tiende a requerir mucha mano de obra, está poco estandarizada, es difícil de reproducir, no es cuantitativa y no es ideal para estudios de alto rendimiento<sup>(14)</sup>. Por el contrario, la metabolómica dirigida es un enfoque basado en hipótesis que mide un número limitado de metabolitos predefinidos que se sospecha que son biológicamente importantes<sup>(11)</sup>. En los métodos dirigidos, los metabolitos se identifican y cuantifican comparando los datos espectrales adquiridos con estándares auténticos y cuidadosamente cuantificados colocados directamente en la muestra o serie de muestras. Los métodos dirigidos pueden ser absolutamente cuantitativos. También son altamente reproducibles, fácilmente automatizables y adecuados para estudios de alto rendimiento. La mayoría de los métodos dirigidos miden menos de 200 metabolitos, lo que restringe su capacidad para capturar la complejidad del exposoma. Por otro lado, los métodos comerciales que ofrecen una mayor cobertura suelen ser costosos y menos accesibles para muchos laboratorios. Este panorama ha impulsado el desarrollo de plataformas innovadoras, como el ensayo

MEGA-TMIC-UB y el ensayo EXPOSOMA-UB basado en LC-MS/MS, diseñados para superar estas barreras<sup>(15,16)</sup>.

### **Plataforma LC-MS/MS MEGA-TMIC-UB: Un avance en la metabolómica cuantitativa**

Los métodos presentados representan un esfuerzo significativo para ampliar la cobertura y precisión de la metabolómica dirigida para el estudio del metaboloma humano en grandes cohortes y su asociación con la salud. El ensayo MEGA-TMIC-UB utiliza cromatografía líquida de fase inversa acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para cuantificar de forma absoluta 721 metabolitos en suero o plasma, abarcando más de 20 clases químicas. Estos incluyen 64 aminoácidos y derivados, 53 ácidos orgánicos, 19 aminas biogénicas, 22 nucleobases y nucleósidos, 4 catecolaminas, 9 metabolitos de la vía quinurenina-triptófano, 7 cetonas y cetoácidos, 9 derivados de indol, 3 vitaminas y derivados, 4 sulfatos, 1 dipéptido, 242 triglicéridos, 75 fosfatidilcolinas, 40 acilcarnitinas, 22 ésteres de colesterol, 44 diglicéridos, 36 ceramidas, 19 hexosilceramidas, 14 lisofosfatidilcolinas, 14 esfingomielinas, 9 dihexosilceramidas, 6 trihexosilceramidas, 2 azúcares y 3 metabolitos diversos. Una característica destacada del ensayo cuantitativo presentado es su compatibilidad con un formato de placa de 96 pocillos, lo que facilita el análisis automatizado y de alto rendimiento. La metodología incluye el uso de estándares isotópicos y curvas de calibración, lo que permite una cuantificación precisa y reproducible. Además, su rendimiento ha sido validado utilizando estándares de referencia bien establecidos, como el plasma NIST® SRM® 1950, y se ha demostrado que los resultados son consistentes con los obtenidos por RMN. Este enfoque integrador no solo amplía la cobertura de metabolitos, sino que también facilita la identificación de relaciones entre exposiciones ambientales y biomarcadores clínicamente relevante<sup>(15)</sup>.

El ensayo EXPOSOMA-UB permite el estudio cuantitativo del exposoma en muestras de plasma y orina, basándose en el uso de métodos de extracción simples y metabolómica de alto rendimiento. La metodología permite la caracterización simultánea de 500 metabolitos endógenos, 450 metabolitos relacionados con alimentación, 40 metabolitos de contaminantes ambientales, 50 biomarcadores de estilo de vida, y también metabolitos derivados de la microbiota intestinal, lo que comprenden más de 1000 metabolitos en total. Esta investigación integral y cuantitativa del exposoma se logra en tiempos de ejecución cortos, a través de métodos de extracción simples que requieren volúmenes de muestra pequeños, y utiliza procedimientos integrados de control de calidad para garantizar la calidad de los datos<sup>(16)</sup>.

### **Resultados clave y aplicaciones clínicas**

La metabolómica puede identificar perfiles metabólicos únicos asociados con enfermedades específicas, facilitando

diagnósticos más tempranos y precisos como por ejemplo la identificación de biomarcadores para diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas. También puede ser utilizada para predecir la progresión de enfermedades y la respuesta a tratamientos o contribuir a la medicina personalizada al identificar metabolitos que predicen la eficacia o toxicidad de terapias en individuos específicos.

Nuestra metodología ha demostrado su utilidad en múltiples contextos clínicos y de investigación.

En concreto, el ensayo MEGA-TMIC-UB se aplicó en un estudio de intervención dietética en pacientes con deterioro cognitivo. Se analizaron muestras de plasma de 30 participantes que recibieron una intervención con dieta mediterránea (15 V1 (valor inicial) + 15 V2 (tras 24 semanas de intervención)). Se detectaron 645 metabolitos de los cuales 457 (70,9%) se cuantificaron con éxito en la totalidad de las muestras. De estos 457 metabolitos analizados, 89 metabolitos incrementaron su concentración tras la intervención y 368 metabolitos la disminuyeron. Se detectaron varios metabolitos (al inicio del estudio) en altas concentraciones, incluidos ésteres de colesterol, ceramidas, triglicéridos y fosfatidilcolinas, que pueden ser indicativos de cambios metabólicos asociados con el deterioro cognitivo leve<sup>(20)</sup>. Estos metabolitos también podrían indicar otros efectos fisiológicos asociados con un mayor riesgo de demencia, como trastornos cardiovasculares y metabólicos<sup>(20)</sup>. También se observaron cambios metabólicos estadísticamente significativos (valor de  $p < 0,05$ ) después de la intervención dietética mediterránea. Entre los compuestos que mostraron disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas después de la dieta se encuentran la beta-alanina, las ceramidas, las glucosilceramidas, los triglicéridos y las fosfatidilcolinas. Dado que se sabe que la dieta mediterránea mejora el rendimiento cognitivo en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer, la disminución de las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos podría servir como biomarcadores de un mejor rendimiento cognitivo<sup>(15)</sup>.

Además, la capacidad del ensayo para cuantificar metabolitos derivados del microbioma intestinal subraya su relevancia en investigaciones relacionadas con el eje intestino-cerebro. Los metabolitos microbianos, como los ácidos grasos de cadena corta y los neurotransmisores, desempeñan un papel fundamental en la regulación del sistema nervioso y en la modulación de comportamientos. Por lo tanto, integrar estos datos en estudios del exposoma puede ofrecer una comprensión más profunda de las interacciones entre factores ambientales y salud mental.

En lo que respecta a la metodología EXPOSOMA-UB, se ha aplicado en estudios de cáncer de próstata, enfermedades cardiovasculares, declive cognitivo, entre otros<sup>(17-19)</sup>.

Se usó la metodología EXPOSOMA-UB para encontrar biomarcadores de metabolitos asociados con la ingesta de fibra dietética y evaluar su aplicabilidad para: (i) predecir la

dieta de ingesta de fibra autoinformada, y (ii) asociar estos metabolitos con factores de riesgo cardiometabólico. Este estudio se realizó en una subcohorte del estudio Danish Diet, Cancer and Health - Next Generations (DCH-NG)<sup>(22)</sup> donde se analizaron muestras de plasma de 624 participantes al inicio, a los 6 y 12 meses de intervención. Se observaron asociaciones directas entre la ingesta de fibra y las concentraciones plasmáticas de ácido 2,6-dihidroxibenzoico (2,6-DHBA) y ácido indolpropiónico en el tres tiempos. Ambos metabolitos se asociaron con la ingesta de cereales integrales y de frutas y verduras, respectivamente. Otros metabolitos asociados con la ingesta de fibra dietética fueron linoleoil carnitina, 2-aminofenol, 3,4-DHBA y prolina betaína. Con base a los metabolitos asociados con la ingesta de fibra dietética, se calcularon los valores previstos de ingesta de fibra mediante un algoritmo multivariado. Estos valores de fibra, pero no los reportados por los participantes, mostraron asociaciones negativas con factores de riesgo cardiometabólico (es decir, proteína C reactiva de alta sensibilidad, presión arterial sistólica y diastólica). Además, se observaron diferentes correlaciones con la composición de la microbiota intestinal. Concluyendo, el 2,6-DHBA y el ácido indolpropiónico en plasma pueden vincular mejor la ingesta de fibra dietética con su efectos metabólicos que los valores autoinformados. Estos metabolitos pueden representar una nueva clase de biomarcadores, que refleja tanto la exposición dietética como las características de la microbiota del huésped y/o intestinal y proporciona una lectura que se relaciona diferencialmente con el riesgo cardiometabólico<sup>(17)</sup>.

Recientemente se publicó otro estudio en el que se investigó la asociación entre las concentraciones de metabolitos plasmáticos y el riesgo cáncer de próstata (CaP), incluidos los subtipos de tumores clínicamente relevantes en 851 muestras de casos y controles emparejados del estudio **European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort**. Treinta y un metabolitos (predominantemente derivados de la ingesta de alimentos y del metabolismo microbiano) se asociaron con el riesgo general de CaP y sus subtipos clínicos. Las asociaciones positivas y negativas más fuertes fueron para dimetilglicina con riesgo avanzado de CaP y ácido indol-3-láctico con riesgo mortal de CaP, respectivamente; sin embargo, estas asociaciones no sobrevivieron a la corrección de pruebas múltiples. Como conclusión, el estudio de EXPOSOMA-UB sugiere que, aparte de las desregulaciones metabólicas tempranas, algunos biomarcadores de la ingesta de alimentos podrían estar relacionados con el riesgo de CaP, especialmente el CaP avanzado y mortal<sup>(18)</sup>.

También se utilizó esta metodología para estudiar el papel de la dieta en la patogénesis del declive cognitivo en muestras de suero de una gran cohorte de sujetos mayores sin demencia, **Three-City Cohort**, en el momento de la extracción de sangre. Tras el análisis metabólico se

encuentra una asociación protectora entre los metabolitos derivados del cacao, el café, las setas, el vino tinto, el metabolismo microbiano de los alimentos ricos en polifenoles y el deterioro cognitivo, así como una asociación negativa con los metabolitos relacionados con componentes dietéticos poco saludables, como los edulcorantes artificiales y alcohol. Estos resultados proporcionan información sobre los eventos metabólicos tempranos que se asocian con el riesgo posterior de desarrollar deterioro cognitivo dentro de la interacción entre la dieta, la microbiota intestinal y el metabolismo endógeno, lo que puede ayudar a identificar objetivos potenciales para estrategias preventivas y terapéuticas para preservar la salud cognitiva<sup>(19)</sup>.

### Retos y futuro del análisis del exposoma

A pesar de los avances logrados con plataformas como MEGA-TMIC-UB y EXPOSOMA-UB, persisten desafíos importantes. Uno de ellos es la necesidad de estandarizar los métodos de análisis para garantizar la reproducibilidad y comparabilidad de los datos entre diferentes estudios y laboratorios. Esto es especialmente relevante en el contexto del exposoma, donde la integración de datos multi-ómicos (genómica, proteómica, microbioma y metabolómica) requiere enfoques metodológicos consistentes.

Otro reto es la interpretación de los datos obtenidos. La vasta cantidad de información generada por plataformas como MEGA-TMIC-UB y EXPOSOMA-UB exige herramientas bioinformáticas avanzadas para identificar patrones significativos y establecer correlaciones causales entre exposiciones y resultados de salud. La colaboración interdisciplinaria, que combine experiencia en biología, química analítica, estadística y epidemiología, será esencial para abordar este desafío.

Por último, es crucial hacer que estas tecnologías sean más accesibles y asequibles, especialmente para laboratorios en regiones con recursos limitados. Esto no solo fomentará la adopción generalizada de enfoques basados en el exposoma, sino que también contribuirá a reducir las disparidades en la investigación y atención médica.

### Conclusiones

El análisis del exposoma, apoyado por herramientas avanzadas como la plataforma LC-MS/MS MEGA-TMIC-UB y EXPOSOMA-UB, ofrece una oportunidad única para integrar factores ambientales en la comprensión y tratamiento de enfermedades. La capacidad de cuantificar de manera precisa y exhaustiva un amplio rango de metabolitos en suero y plasma amplía el potencial para identificar biomarcadores relevantes y personalizar las intervenciones clínicas.

Sin embargo, para maximizar su impacto, será fundamental superar los desafíos asociados con la estandarización, interpretación de datos y accesibilidad tecnológica. La colaboración interdisciplinaria y el desarrollo de iniciativas globales para estandarizar las metodologías del exposoma serán

esenciales para convertir este enfoque en una herramienta rutinaria en la medicina personalizada y la salud pública.

### Financiación/Agradecimientos

Esta investigación fue financiada por las siguientes subvenciones: MINECO (PID2020-114921RB-C21 y PID2023-148013OB-C21), CIBERFES (CB16/10/00269 del ISCIII), Agencia AGAUR de la Generalitat de Cataluña (2021SGR00687), ICREA (2023-2027) y Unidad de Excelencia María de Maeztu (MICIN/AEI/FEDER, UE) (CEX2021-001234-M). Meryl Cruz agradece al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades por el financiamiento del contrato FPI (PRE2021-097813).

### Bibliografía

1. Wild CP, Scalbert A, Herczeg Z. Measuring the exposome: a powerful basis for evaluating environmental exposures and cancer risk. *Environ Mol Mutagen.* 2013; 54: 480-99.
2. Krausová M, Braun D, Buerki-Thurnherr T, Gundacker C, Schernhammer E, Wisgrill L, et al. Understanding the chemical exposome during fetal development and early childhood: a review. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2023; 63: 517-40.
3. Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(8): 1847-50.
4. Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: where chemistry meets biology. *Science.* 2020; 367: 392-6.
5. Niedzwiecki MM, Walker DI, Vermeulen R, Chadeau-Hyam, Jones DP, Miller GW. The exposome: molecules to populations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019; 59: 107-27.
6. Escher BI, Hacker Müller J, Polte T, Scholz S, Aigner A, Altenburger R, et al. From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects. *Environ Int.* 2017; 99: 97-106.
7. Holmes E, Loo RL, Stamler J, Bictash M, Yap IK, Chan Q, et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature.* 2008; 453(7193): 396-400.
8. Johnson JM, Yu T, Strobel FH, Jones DP. A practical approach to detect unique metabolic patterns for personalized medicine. *Analyst.* 2010; 135(11): 2864-70.
9. Soltow QA, Strobel FH, Mansfield KG, Wachtman L, Park Y, Jones DP. High-performance metabolic profiling with dual chromatography-Fourier-transform mass spectrometry (DC-FTMS) for study of the exposome. *Metabolomics.* 2013; 9(1 Suppl): S132-43.
10. Gika H, Virgiliou C, Theodoridis G, Plumb RS, Wilson ID. Untargeted LC/MS-based metabolic phenotyping (metabonomics/metabolomics): The state of the art. *J Chromatogr B.* 2019; 1117: 136.
11. Roberts LD, Souza AL, Gerszten RE, Clish CB. Targeted metabolomics. *Curr Protoc Mol Biol.* 2012; 98: 30.2.1-24.
12. Tautenhahn R, Patti GJ, Rinehart D, Siuzdak G. XCMS online: A web-based platform to process untargeted metabolomic data. *Anal Chem.* 2012; 84: 5035-9.
13. Guijas C, Montenegro-Burke R, Domingo-Almenara X, Palermo A, Warth B, Hemann G, et al. METLIN: A technology platform for identifying knowns and unknowns. *Anal Chem.* 2018; 90: 3156-64.
14. Schrimpe-Rutledge AC, Codreanu SG, Sherrod SD, McLean JA. Untargeted metabolomics strategies—Challenges and emerging directions. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2016; 27: 1897-905.
15. Zhang L, Zheng J, Johnson M, Mandal R, Cruz M, Martínez-Huélamo M, et al. A Comprehensive LC-MS metabolomics assay for quantitative analysis of serum and plasma. *Metabolites.* 2024; 14(11): 622.

16. González-Domínguez R, Jáuregui O, Queipo-Ortuño MI, Andres-Lacueva C. Characterization of the human exposome by a comprehensive and quantitative large scale multi-analyte metabolomics platform. *Anal Chem*. 2020; 92(20): 13767-75.
17. Unión-Caballero A, Meroño T, Zamora-Ros R, Rostgaard-Hansen AL, Miñarro A, Sánchez-Pla A, et al. Metabolome biomarkers linking dietary fibre intake with cardiometabolic effects: results from the Danish Diet, Cancer and Health-Next Generations MAX study. *Food Funct*. 2024; 15(3): 1643-54.
18. Almanza-Aguilera E, Martínez-Huélamo M, López-Hernández Y, Guiñón-Fort D, Guadall A, Cruz M, et al. Prediagnostic plasma nutrimental metabolites and prostate cancer risk: A nested case-control analysis within the EPIC study. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(23): 4116.
19. González-Domínguez R, Castellano-Escuder P, Carmona F, Andres-Lacueva C. Food and microbiota metabolites associate with cognitive decline in older subjects: A 12-year prospective study. *Mol Nutr Food Res*. 2021; 65(23): e2100606.

# Microbioma, producción animal y sostenibilidad

David R. Yáñez-Ruiz

*Estación Experimental del Zaidín (CSIC). Granada.*

*Correspondencia: david.yanez@eez.csic.es*

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):83-84

La sostenibilidad medioambiental de la actividad ganadera es intrínsecamente compleja, ya que incluye aspectos tan diversos como son: i) el ciclo de nutrientes (nitrógeno y carbono), ii) diversos agentes contaminantes atmosféricos (emisión de amoníaco y óxidos de N a la atmósfera relacionados con la acidificación, la eutrofización y el ozono troposférico), iii) genes de resistencia a antibióticos en las deyecciones de los animales, iv) emisiones de gases de efecto invernadero (GEI) e v) impacto sobre la biodiversidad. Todos estos aspectos están contemplados a distintos niveles en el marco legislativo europeo y español y el sector ganadero en su conjunto está abordando de manera intensa la creciente preocupación medioambiental de la sociedad para acomodarse a la creciente regulación normativa. En mayo de 2020, la Comisión Europea puso en marcha la estrategia 'Farm to Fork' o «De la Granja a la Mesa», que junto con la Estrategia de «Biodiversidad 2030» forma parte del marco del Pacto Verde Europeo (Green Deal, presentado en diciembre de 2019), con el que se pretende conseguir que Europa se acerque a la neutralidad climática en 2050 y que la producción primera sea lo más respetuoso posible con el medio ambiente. Bajo este marco tan amplio, en este trabajo se describen dos aspectos muy relevantes de la sostenibilidad de la producción ganadera íntimamente relacionados con la modulación del microbioma digestivo: 1) reducción de emisiones de metano (CH<sub>4</sub>) entérico y 2) optimización del desarrollo del microbioma ruminal en animales lactantes.

## 1. Reducción de las emisiones de CH<sub>4</sub> en rumiantes

Las emisiones de CH<sub>4</sub> en España representan el 14% de las emisiones totales de GEI, de las el 40% provienen de

la fermentación que se produce en el rumen de rumiantes (vacuno, ovino y caprino). El CH<sub>4</sub> se produce mayoritariamente en el rumen como consecuencia de la fermentación microbiana de carbohidratos de la dieta y su reducción representa una apuesta interesante para mitigar los efectos del cambio climático a corto/medio plazo ya que tiene un poder de calentamiento 28 veces superior al del CO<sub>2</sub> pero una vida media en la atmósfera mucho más corta, por lo que el beneficio de su reducción se haría efectivo en 10-15 años, frente a las del CO<sub>2</sub>, que si bien son necesarias, requieren más de 100 años para tener resultados. De todas las intervenciones nutricionales consideradas para la reducción de las emisiones de CH<sub>4</sub> entérico, el uso de suplementos o aditivos para piensos con actividad inhibidora de la metanogénesis ruminal es la que ofrece mayor potencial (Arndt et al., 2022). Sin embargo, la consiguiente proliferación de productos que afirman reducir las emisiones, requiere una evaluación exhaustiva de la evidencia de que estos aditivos son efectivos y qué elementos hay que tener en cuenta para su valoración y empleo adecuado.

El CH<sub>4</sub> lo sintetizan en el rumen las arqueas metanogénicas mediante la vía hidrogenotrofa, saturando CO<sub>2</sub> a CH<sub>4</sub> aprovechando los electrones generados por la degradación anaerobia de carbohidratos. La reducción de la producción de CH<sub>4</sub> en el rumen ha sido un objetivo perseguido en las últimas décadas y no ha sido hasta hace poco tiempo cuando han podido desarrollarse aditivos exitosos. El rumen alberga en su interior una gran cantidad y diversidad de microorganismos procariotas (bacterias y arqueas) y eucariotas (protozoos y hongos) que es resultado de la evolución durante millones años, lo que confiere una gran redundancia

en especies y resiliencia a cambios sustanciales de su composición y actividad.

Durante la mesa redonda se describirán los aspectos más relevantes del desarrollo de la molécula **3-nitrooxypropanol (3-NOP)** como aditivo antimetanogénico, desde las etapas iniciales de identificación *in silico*, *screening in vitro*, descripción de mecanismos de acción (Duin et al., 2016) y posterior validación *in vivo* (Martínez-Fernández et al., 2014; Hegarty et al., 2021) hasta su aprobación para uso comercial por EFSA en la Unión Europea bajo el nombre Bovaer®. Mediante la utilización de este producto se consigue una reducción del 30% de las emisiones de CH<sub>4</sub> entérico. Además se presentará el proyecto 'EarlyMethaImmune' financiado recientemente por la Fundación Bezos para el desarrollo de una vacuna que inhiba la actividad de las arqueas metanogénicas en el rumen.

## 2. Optimización del desarrollo del microbioma ruminal en animales lactantes

En el desarrollo del rumen desde que el animal nace se pueden diferenciar tres procesos distintos: a) Desarrollo anatómico: crecimiento celular en masa y de las papilas, lo que a su vez ocurre en tres fases: no rumiante (hasta las tres semanas tras nacimiento), de transición (3-8 semanas) y rumiante (de ocho semanas en adelante), b) Desarrollo funcional: adquisición de la capacidad fermentativa y enzimática) y c) desarrollo microbiológico: colonización y crecimiento de la microbiota (Yáñez-Ruiz et al., 2015).

Un desarrollo correcto y completo a estos tres niveles optimizará la digestión de los alimentos, cuyos nutrientes servirán para cubrir las necesidades fisiológicas del animal. La transición de proto-rumen a rumen adulto es un paso crucial, ya que el mejor o peor desarrollo del epitelio superficial que ocurre durante la misma va a determinar el grado de absorción de nutrientes y aprovechamiento de ciertos productos de la digestión, en especial los ácidos grasos volátiles (AGV). La presencia de estos AGV, a su vez, estimula el desarrollo y metabolismo epitelial, por lo que se da un proceso de retroalimentación positiva.

El tracto gastrointestinal de cualquier animal en el momento de nacimiento se considera prácticamente estéril, sin presencia de microorganismos, aunque estudios recientes

apuntan que existe inoculación prenatal en rumiantes. No obstante, en un período muy corto de tiempo comienza la colonización por parte de los microorganismos del ambiente y aquellos provenientes de animales adultos, en particular de la madre. Esta transferencia de microbiota está enormemente dificultada en el caso de los sistemas lecheros convencionales en los que las crías se separan de la madre nada más nacer, se alimentan con lacto-reemplazante y se mantienen aislados de contacto con animales adultos hasta el destete. Nuestros trabajos muestran que este tipo de manejo genera una colonización microbiana deficiente que dificulta no solo el proceso del destete sino la actividad digestiva del animal en su vida adulta (Abecia et al., 2014).

Durante la mesa redonda se presentarán los últimos trabajos llevados a cabo por nuestro equipo de investigación en cuanto al uso de aditivos en la fase de pre-destete a base de prebióticos (fundamentalmente extractos de plantas) y probióticos (levaduras tipo *Sacharomyces cerevisiae*).

## Bibliografía

- Abecia L, Ramos-Morales E, Martínez-Fernández G, Yáñez-Ruiz. Feeding management in early life influences microbial colonisation and fermentation in the rumen of newborn goat kids. *Anim Prod Sci*. 2014; 54: 1449-54.
- Arndt C, Hristov AN, Price WJ, McClelland SC, Pelaez AM, Cueva SF, et al. Full adoption of the most effective strategies to mitigate methane emissions by ruminants can help meet the 1.5 °C target by 2030 but not 2050. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119: e2111294119.
- Duin EC, Wagner T, Shima S, Prakash D, Cronin B, Yáñez-Ruiz DR, et al. Mode of action uncovered for the specific reduction of methane emissions from ruminants by the small molecule 3-nitrooxypropanol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 113: 6172-7.
- Hegarty RS, Cortez Passetti RA, Dittmer KM, Wang Y, Shelton S, Emmet-Booth J, et al. 2021. An evaluation of emerging feed additives to reduce methane emissions from livestock. Edition 1. Report coordinated by Climate Change, Agriculture and Food Security (CCAFA) and the New Zealand Agricultural Greenhouse Gas Research Centre (NZAGRC) initiative of the Global Research Alliance (GRA). Disponible en: <https://hdl.handle.net/10568/116489>
- Martínez-Fernández G, Abecia L, Martín-García AI, Ramos-Morales E, Hervás G, Molina-Alcaide E, Yáñez-Ruiz DR. In vitro-in vivo study on the effects of plant compounds on rumen fermentation, microbial abundances and methane emissions in goats. *Animal*. 2013; 7: 1925-34.
- Yáñez-Ruiz DR, Abecia L, Newbold CJ. Manipulating rumen microbiome and fermentation through interventions during early life: A review. *Front Microbiol*. 2015; 6: 1133.

# Patologías y/o enfermos “beneficiables” de probióticos en el ámbito hospitalario

Oscar Segarra Cantón

Unitat de Gastroenterologia i Nutrició Clínica Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia: oscar.segarra@vallhebron.cat

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):85-88

## Introducción

Los primeros 1.000 días, desde la concepción hasta aproximadamente el segundo año del niño, representan un periodo crítico de crecimiento y desarrollo que puede condicionar la salud futura de ese organismo.

La intervención durante esta ventana crítica puede ayudar a evitar el riesgo de enfermedades tanto infecciosas como no transmisibles, durante la infancia y su vida posterior.

El concepto de microorganismo beneficioso fue sugerido, por primera vez, por el microbiólogo ruso Élie Metchnikoff, quién postuló que las bacterias ácido-lácticas ofrecían beneficios para la salud capaces de incrementar la longevidad. Los trastornos del tracto gastrointestinal eran, frecuentemente, tratados con bacterias no patógenas viables para cambiar o reemplazar la microbiota intestinal.

Durante la Primera Guerra Mundial, el profesor alemán Alfred Nissle aisló una cepa no patógena de *Escherichia coli* de las heces de un soldado que no desarrolló enterocolitis durante un brote epidémico de shigelosis.

Años más tarde (1930), el microbiólogo japonés Minoru Shirota aisló y describió la cepa *Lactobacillus paracasei* para combatir brotes epidémicos de diarrea.

A día de hoy, si realizáramos una búsqueda en PubMed sobre el uso de probióticos y su uso en el ser humano, la suma de las publicaciones encontradas superaría las 1.500 entradas.

## Tracto gastrointestinal y microbiota

El intestino humano es más que un simple aparato digestivo, con la misión de absorber y eliminar desechos. De hecho, es un complejo órgano sensorial que alberga un sistema nervioso entérico complejo que se comunica con el

cerebro, que contiene el 70-80% de las células inmunes de nuestro cuerpo y que aloja una enorme cantidad de microorganismos.

Este ecosistema, esta microbiota, comprende una comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos, incluyendo bacterias, arqueas, hongos y virus.

La microbiota interactúa de manera compleja con nuestro sistema inmune y lo ayuda a protegerse frente a las distintas agresiones patógenas y/o químicas, a través de su capacidad para modular la barrera intestinal.

El intestino representa la interfaz más grande entre el huésped y su entorno externo, generando respuestas complejas tanto a señales ambientales como a cambios en su contenido luminal.

La barrera intestinal estaría compuesta por el epitelio enterocitario y la lámina propia subyacente, así como la capa mucosa extracelular. Estos elementos trabajan de forma conjunta para proteger al huésped del ataque de agentes potencialmente dañinos, microorganismos y/o cualquier amenaza ambiental.

La lámina propia actúa como interfaz entre el medio ambiente y el sistema inmune intestinal, facilitando la activación de una respuesta inmune ante antígenos o patógenos que pretendan cruzar la capa epitelial.

Al nacer, el recién nacido pasa de un entorno con exposición limitada a microorganismos en el líquido amniótico, a un ambiente con exposición generalizada y continua, por aire, piel y superficies.

El intestino infantil, con su entorno rico en nutrientes y temperatura estable, fomenta la colonización por una serie de bacterias beneficiosas (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Bac-*

teroides) que nos facilitaría la conformación de un escenario microbiológico óptimo para promocionar un estado de salud, a largo plazo, tanto de la mucosa como del sistema inmune.

Las bifidobacterias se encuentran entre los primeros microorganismos beneficiosos en colonizar el tracto gastrointestinal de un recién nacido y están presentes como las bacterias predominantes ante un lactante bajo lactancia materna. Como otras bacterias “tempranas o pioneras” podríamos incluir a los géneros *Bacteroides*, *Clostridium* y *Eubacterium*.

A medida que el lactante crece, de forma progresiva y dinámica, la microbiota se diversifica en cantidad y en calidad, alcanzando una comunidad microbiana estable y equilibrada alrededor de los 3 años de vida.

### Tracto gastrointestinal y sistema inmune

El sistema inmune del organismo comprende, colectivamente, todos los órganos y los procesos fisiológicos diseñados para la protección del individuo frente a las infecciones y/o toxinas dañinas.

La mucosa intestinal constituiría uno de sus mayores elementos. Existe una compleja interacción entre elementos innatos y adquiridos, a medida que el cuerpo va respondiendo a diversos factores ambientales y bacterianos, para mantener su homeostasis.

La respuesta inmune requiere de constante equilibrio para funcionar de forma correcta. Debe ser capaz de detectar un patógeno o toxina, de aquello que no es nocivo. Los patógenos o células dañadas deben ser destruidas, los elementos extraños beneficiosos deben ser tolerados y las células sanas deben seguir siendo toleradas.

### Disbiosis

El concepto de disbiosis haría referencia a un estado de desequilibrio entre la flora comensal y/o beneficiosa, respecto a la patógena o potencialmente dañina.

### Probiótico

El término probiótico deriva de una palabra griega que significa “para la vida”. Según la ISAPP (*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*) (2024), podríamos definir a los probióticos como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio en la salud del huésped.

Una cepa probiótica se identifica por género, especie, subespecie (si se requiere) y una designación alfanumérica que identifica una cepa específica. Estas designaciones son muy importantes para determinar la evidencia probiótica de las mismas, para poder vincular los beneficios a cepas específicas y/o a combinaciones de cepas.

Por tanto, las recomendaciones clínicas deberían estar vinculadas a cepas específicas con beneficios descritos y demostrados en estudios humanos.

Algunas cepas tendrían características únicas. Sin embargo, un concepto creciente y emergente en el campo de los probióticos, sería poder reconocer algunos mecanismos, probablemente, compartidos entre diferentes cepas, especies o incluso géneros.

Los probióticos podrían funcionar de manera similar respecto a su capacidad para fomentar la resistencia frente a la colonización bacteriana, regular el tránsito intestinal y/o normalizar una microbiota alterada.

### Mecanismos de acción

Las cepas probióticas pueden mediar los efectos sobre la salud a través de uno o varios mecanismos de acción. Los probióticos interactúan con el ecosistema intestinal generando beneficios inmunológicos, tanto directos como indirectos.

Se describe que los probióticos, por ejemplo, inducen una activación local de macrófagos, un incremento de producción de IgA y de bacteriocinas, o la modulación de los perfiles de citoquinas.

Por otro lado, también son capaces de optimar la digestión de nutrientes, alterar el pH intestinal, generar ácidos grasos de cadena corta o estimular la producción de mucina epitelial, entre otros mecanismos.

Todos estos mecanismos pueden conducir al antagonismo de patógenos potenciales: un ambiente intestinal mejorado, un refuerzo de la barrera intestinal, una regulación negativa de la inflamación, una regulación positiva de la respuesta inmune frente a los antígenos...

### Recomendaciones y niveles de evidencia

Distintas sociedades científicas, a lo largo de los años, han ido publicando sus recomendaciones e indicaciones en el uso de probióticos, tanto en adulto como en el ámbito pediátrico.

A pesar de que las distintas sociedades solo recomiendan un uso de probiótico basado en medicina basada en la evidencia, sorprende, a veces, la detección de ciertas contraindicaciones entre las mismas. Ello es debido a que la evidencia es cambiante a lo largo del tiempo, pero también a que las formas de valoración de la evidencia científica para cada sociedad científica no es homogénea en un mismo momento dado.

### Indicaciones en Pediatría

A lo largo del tiempo se ha intentado analizar a través de análisis y metaanálisis de alta calidad, su efecto sobre la diarrea infecciosa, la diarrea asociada a antibióticos, el tránsito intestinal, el síndrome del intestino irritable, el dolor abdominal, la colitis ulcerosa, la enterocolitis necrotizante... así como distintas situaciones para recuperar la fisiología intestinal o la salud digestiva.

En 2023, la ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) publicó sus recomendaciones a nivel pediátrico:

- Gastroenteritis aguda (*L. rhamnosus* GG, *S. boulardii* y *L. reuteri*): Certeza de la evidencia baja – Grado de recomendación débil.
- Prevención de la diarrea asociada a antibiótico (*L. rhamnosus* GG y *S. boulardii*): Certeza de la evidencia moderada – Grado de recomendación fuerte.
- Prevención de la diarrea nosocomial (*L. rhamnosus* GG): Certeza de la evidencia moderada – Grado de recomendación débil.
- Cólico del lactante (solo bajo lactancia materna) (*L. reuteri* y *B. lactis* BB-12): Certeza de la evidencia moderada – Grado de recomendación débil.
- Dolor abdominal funcional (*L. rhamnosus* GG y *L. reuteri*): Certeza de la evidencia moderada – Grado de recomendación débil.
- Infección por *Helicobacter pylori* (erradicación y efectos adversos) (*S. boulardii*): Certeza de la evidencia baja – Grado de recomendación débil.
- Prevención de la enterocolitis necrotizante (*L. rhamnosus* GG y la combinación de *B. infantis* BB-02 + *B. lactis* BB-12 + *Streptococcus thermophilus*): Certeza de la evidencia baja – Grado de recomendación débil.

En 2024, la WHO (*World Gastroenterology Organisation*) publicó sus recomendaciones a nivel pediátrico, con algunas diferencias de indicación y expresando la evidencia según su propia metodología.

El propósito de las guías de la WHO fue analizar e informar sobre los distintos estudios que avalaban la eficacia y seguridad de los distintos productos comercializados, en cada una de sus indicaciones descritas. Solo los estudios de resultado positivo, en otras palabras, con un resultado estadísticamente significativo, fueron incluidos.

Sus conclusiones pediátricas fueron:

- Gastroenteritis aguda: Nivel de evidencia 1.
- Prevención de la diarrea asociada a antibiótico: Nivel de evidencia 1.
- Prevención de la diarrea nosocomial (LGG): Nivel de evidencia 1.
- Cólico del lactante (solo bajo lactancia materna): Nivel de evidencia 1.
- Dolor abdominal funcional: Nivel de evidencia 1.
- Infección por *Helicobacter pylori* (erradicación y efectos adversos): Nivel de evidencia 1.
- Colitis ulcerosa: Nivel de evidencia 1.
- Reservoritis (pouchitis): Nivel de evidencia 3.

### La potencialidad intrahospitalaria

Además de la aplicación de las indicaciones clásicamente aceptadas y descritas, el ámbito intrahospitalario constituye el paradigma ideal para encontrar situaciones de disbiosis de cualquier índole u origen.

En ocasiones, hacemos frente a enfermedades que predisponen a una situación de disbiosis de forma primaria

como, por ejemplo, una inmunodeficiencia congénita. En otras, enfermedades donde su tratamiento ha condicionado de forma secundaria una disbiosis yatrogénica como, por ejemplo, una fibrosis quística que ingresa para realizar un tratamiento antibiótico endovenoso prolongado por una sobreinfección respiratoria.

Si nos parásemos a pensar, cualquier hospital, independiente de la complejidad del mismo, presenta un numeroso abanico tanto de enfermedades como de tratamientos aplicados que se podrían potencialmente beneficiar de las mejoras que la administración de probióticos ofrecen a nivel digestivo e inmunológico.

¿Qué escenarios no se beneficiarían de una mejoría en la permeabilidad intestinal?

¿Qué escenarios no se beneficiarían de una regulación negativa de la inflamación?

¿Qué nos impide universalizar su uso a nivel hospitalario? Nos podríamos plantear ser incluso más ambiciosos: ¿Qué nos impide universalizar su uso, a nivel general, en el niño aparentemente sano?

Recientemente, han aparecido artículos poniendo el foco en el concepto de la microbiota perturbada o la alteración del microbioma a nivel de comunidad. Unos trabajos que asumen y otros trabajos que demuestran unas altas tasas de disbiosis a nivel de la población general, considerada, aparentemente, libre de patología. Este escenario nos conduce a plantear una nueva hipótesis de trabajo: ¿una acción proactiva, recuperando una situación de eubiosis, sería capaz de prevenir la actual tasa de desarrollo de enfermedades infecciosas y no transmisibles, atribuidas a la alteración de nuestra perturbada flora intestinal?

### El reto de la seguridad

La actual limitación al mayor de uso de probióticos sigue presentando dos grandes limitaciones: la eficacia y la seguridad. Una eficacia demostrada en los ensayos clínicos realizados para esa indicación, cepa y dosis. Sin embargo, el perfil de seguridad es, probablemente, el factor limitante para el incremento del uso de probióticos en el ámbito hospitalario.

Desgraciadamente, los escenarios, que con más argumentos se podrían beneficiar del uso de probióticos, son, a la vez, los que con mayor probabilidad presentan una alteración variable de su inmunidad, ya sea primaria o secundaria como, por ejemplo, cualquier trasplantado de órgano sólido.

### Desafíos futuros - Conclusión

La posibilidad de incrementar las indicaciones intrahospitalarias, obligatoriamente, va a tener que supeditarse a un mayor conocimiento de la inmunidad que permita monitorizar si la administración de la cepa probiótica escogida está condicionando o poniendo en riesgo la seguridad del sujeto.

## Bibliografía

- 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.
- Akagawa S, Akagawa Y, Yamanouchi S, Kimata T, Tsuji S, Kaneko K. Development of the gut microbiota and dysbiosis in children. *Biosci Microbiota Food Health*. 2021; 40(1): 12-8.
- Thriene K, Michels KB. Human gut microbiota plasticity throughout the life course. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(2): 1463.
- 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.
- Jankiewicz M, Łukasik J, Kotowska M, Kołodziej M, Szajewska H. Strain-specificity of probiotics in pediatrics: A rapid review of the clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023; 76(2): 227-31.
- Van Hul M, Cani PD, Petitfils C, De Vos WM, Tilg H, El-Omar EM. What defines a healthy gut microbiome? *Gut*. 2024; 73(11): 1893-908.
- Merenstein DJ, Tancredi DJ, Karl JP, Krist AH, Lenoir-Wijnkoop I, Reid G, et al. Is there evidence to support probiotic use for healthy people? *Adv Nutr*. 2024; 15(8): 100265.
- Łukasik J, Dierikx T, Johnston BC, de Meij T, Szajewska H. Systematic review: effect of probiotics on antibiotic-induced microbiome disruption. *Benef Microbes*. 2024; 15(5): 431-47.
- Szajewska H, Scott KP, de Meij T, Forslund-Startceva SK, Knight R, Koren O, et al. Antibiotic-perturbed microbiota and the role of probiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 [En prensa]. doi: 10.1038/s41575-024-01023-x.
- Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-de-Guise C, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2024; 58(6): 533-53.

# Trasplante de microbiota fecal

Rosa del Campo

*Servicio de Microbiología. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.*

*Correspondencia: rosacampo@yahoo.com*

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):89

## Resumen

En este taller se actualizarán 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 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 aún válido en 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. Se

presentará un caso de síndrome de autofermentación alcohólica que se resolvió tras la aplicación de dos trasplantes fecales de donantes sanos, así como los últimos datos en la eficacia de la infección urinaria recurrente.

La publicación de la ley SoHo sobre las sustancias de origen humano afecta directamente a la microbiota intestinal, y se discutirán en el taller los nuevos escenarios regulatorios en los que se realizará esta técnica.

El taller será interactivo con el público, con el objetivo de dar respuesta a las inquietudes del público sobre los avances en esta técnica que de alguna manera ha revolucionado la terapia microbiana.

# Análisis multi-ómico del eje microbiota-intestino-cerebro en un modelo porcino de estrés social: biomarcadores e intervenciones basadas en el microbioma para mejorar la salud y el bienestar animal

Raquel Río-López<sup>1</sup>, Ioanna-Theoni Vourlaki<sup>2</sup>, Alberto Valdés<sup>3</sup>, Adrià Clavell-Sansalvador<sup>2</sup>, Lorena Padilla<sup>1</sup>, Olga González-Rodríguez<sup>2</sup>, Jesús García-Gil<sup>4</sup>, Xavier Xifró<sup>5</sup>, Maria Ballester<sup>2</sup>, Raquel Quintanilla<sup>2</sup>, Francesc X. Prenafeta-Boldú<sup>6</sup>, Antoni Dalmau<sup>1</sup>, Yulixis Ramayo-Caldas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Bienestar animal, Instituto de Investigación y Tecnología Agroalimentarias (IRTA). Girona. <sup>2</sup>Programa de Genética y mejora animal, Instituto de Investigación y Tecnología Agroalimentarias (IRTA). Caldes de Montbui, Barcelona. <sup>3</sup>Departamento de Bioactividad y Análisis de Alimentos. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. <sup>4</sup>Grupo de Enfermedades Digestivas y Microbiota. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona. <sup>5</sup>Grupo de Investigación en Nuevas Dianas Terapéuticas. Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Girona. Girona. <sup>6</sup>Sostenibilidad en Biosistemas, Instituto de Investigación y Tecnología Agroalimentarias (IRTA). Caldes de Montbui, Barcelona.

Correspondencia: R. Río-López (raquel.rio@irta.cat)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):90-93

## Antecedentes

El estrés prolongado representa un factor de riesgo significativo para la salud, contribuyendo a varios trastornos físicos y mentales a través de su influencia en el eje microbiota-intestino-cerebro (MGB). El estudio del eje MGB en un modelo porcino ofrece numerosas aplicaciones beneficiosas tanto para la producción animal como para la biomedicina. La identificación de biomarcadores de estrés no invasivos podría facilitar la detección temprana de alteraciones del bienestar animal (Clavell-Sansalvador et al., 2024) y ayudar a desarrollar intervenciones para trastornos humanos relacionados con el estrés, incluido el trastorno depresivo mayor (Valles-Colomer et al., 2019). Los recientes avances en tecnologías ómicas, como la metagenómica y la metabolómica, han proporcionado herramientas de alto rendimiento y elevada sensibilidad para investigar los efectos inducidos por el estrés en dicho eje. No obstante, aunque se ha establecido un vínculo entre el estrés, las alteraciones en la composición

microbiana intestinal (Zhao et al., 2024; Clavell-Sansalvador et al., 2024) y el perfil de metabolitos en el plasma (Amin et al., 2023), actualmente existen muy pocos estudios que integren información del microbioma y el metaboloma fecal.

El objetivo principal de este estudio es analizar el impacto del estrés social prolongado en el microbioma intestinal y sus productos metabólicos mediante un enfoque en dos etapas: 1) identificar los metabolitos fecales que diferencian a los grupos control de los grupos sometidos a estrés, y 2) utilizar modelos basados en redes neuronales para inferir interacciones entre el microbioma y el metaboloma.

## Metodología

Un total de 60 cerdos Duroc (30 machos inmunocastrados y 30 hembras) de dos meses de edad, fueron asignados equitativa y aleatoriamente durante el periodo de engorde a grupos de estrés (n= 30) y control (n= 30) en la granja experimental del Instituto de Investigación y Tecnología Agroali-

mentaria (IRTA) de Monells. El tratamiento de estrés implicó una reducción del 50% del espacio disponible respecto al grupo control y dos mezclas entre individuos de distintos corrales del grupo estrés durante la fase de engorde, evitando que los animales de un mismo corral coincidieran de nuevo. Durante el experimento los animales recibieron una dieta estándar acorde con las necesidades nutricionales de cada periodo (*Nutrient Requirements of Swine*, 2012).

La ingesta individual (registrada mediante estaciones de alimentación electrónica) y el peso corporal se emplearon para calcular la ganancia media diaria, la eficiencia de conversión alimenticia y la ingesta de alimento residual. Al final del periodo de engorde (siete meses de edad), se tomaron muestras de pelo y heces y se almacenaron inmediatamente a  $-80^{\circ}\text{C}$  para los correspondientes análisis de cortisol, secuenciación del metagenoma completo (metaG) y análisis metabólico no dirigido.

El cortisol fue extraído de muestras de pelo siguiendo el método descrito por Davenport et al. (2006), utilizando isopropanol y metanol para la preparación y extracción. La cuantificación se realizó mediante un ensayo AlphaLISA® validado para pelo de cerdo. La secuenciación del metaG se realizó utilizando la plataforma Illumina NovaSeq 6000 (150 bp PE) en el Centro de Regulación Genómica (CRG, Barcelona, España). El análisis computacional metagenómico incluyó la obtención del perfil taxonómico, ensamblaje de genomas a partir de metaG (MAGs), inferencia de genes microbianos y predicción funcional. Las herramientas sylph (Shaw & Yu, 2024) y nf-core/mag 3.3.0 (Krakau et al., 2022) se utilizaron para generar el perfil taxonómico y ensamblado *de novo* de genomas (MAGs) a partir de metaG, respectivamente. En ambos casos se utilizó como base de datos de referencia GTDB-R220 (versión del 24 de abril de 2024). La anotación funcional se realizó con DRAM (Shaffer et al., 2020) utilizando las bases de datos PFAM-A y Kofam.

El análisis metabólico se realizó en el Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL-CSIC, Madrid). Se exploró el perfil metabólico empleando cromatografía líquida de alta eficacia en fase reversa (RP-HPLC) acoplada a espectrofotometría de masas de alta resolución en tándem (HR-MS/MS). Para garantizar la precisión y la reproducibilidad de los análisis, se incluyó un control de calidad basado en una mezcla “pool” de todas las muestras, que se analizó cada 10 muestras reales. El procesamiento de los datos se llevó a cabo utilizando el programa MS-DIAL, en combinación con las bases de datos NIST20, MoNA y LipidBlast para la identificación de los metabolitos. Todos los metabolitos fueron anotados siguiendo las pautas de la Iniciativa Estándar de Metabolómica (MSI; Sumner et al., 2007) como nivel MSI 2a (metabolitos con precursor  $m/z$  y coincidencia de biblioteca espectral MS/MS). La intensidad de los metabolitos se normalizó aplicando el método SERRF (Fan et al., 2019) y utilizando los análisis de las muestras “pool” como referencia.

Los perfiles resultantes de los metabolitos tentativamente identificados se transformaron utilizando *additive log ratio* (ALR):

$$ALR(j|\text{ref}) = \log\left(\frac{x_j}{x_{\text{ref}}}\right) = \log(x_j) - \log(x_{\text{ref}})$$

donde el número total de ALR es  $j-1$ ,  $j$  es el número total de metabolitos tentativos ( $n=114$ ),  $x_{\text{ref}}$  es la variable de referencia (C8H9NO4) con la varianza más baja (0,0187) y la correlación de Procrustes más alta (0,997). Una vez los datos fueron transformados, se empleó el análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) para determinar los metabolitos capaces de clasificar los grupos experimentales, mientras que la herramienta bioinformática MetaboAnalyst 6.0 permitió el análisis funcional de los mismos.

### Análisis de interacciones metagenoma-metaboloma

La predicción de perfiles metabólicos a partir de la abundancia microbiana se llevó a cabo utilizando la metodología mNODE (*Metabolomic profile predictor using Neural Ordinary Differential Equations*), desarrollado por Wang et al. (2023). Este modelo incorpora ecuaciones diferenciales ordinarias neuronales (NODE) dentro de una red neuronal. El modelo utiliza las abundancias relativas de los microorganismos para predecir los perfiles metabólicos correspondientes. Para entrenar el modelo, se dividió el conjunto de datos en dos partes: 80% para el entrenamiento y 20% para la validación. La validación del modelo se realizó mediante una estrategia de validación cruzada (*5-fold*). Después de entrenar y optimizar el modelo, este se utilizó para predecir los perfiles metabólicos en el conjunto de datos de validación, es decir, en el 20% de los datos que no se usaron para entrenar el modelo. La correlación de Spearman se utilizó para evaluar el rendimiento del modelo comparando la similitud entre los valores predichos y los observados. Este enfoque fue aplicado para predecir los metabolitos discriminantes utilizando cuatro tablas de abundancia microbiana derivadas de datos metagenómicos: 1) abundancia a nivel de género, 2) a nivel de especie, obtenidos en ambos casos a partir del perfil taxonómico, 3) perfil de abundancia de MAGs, y 4) perfil abundancia de genes microbianos, obtenidos mediante el enfoque de ensamblaje *de novo* de metagenomas. Dado el elevado número de genes microbianos, se realizó un análisis exploratorio previo para identificar los genes más informativos, basándose en su asociación con las condiciones experimentales (control frente a estrés).

El enfoque mNODE también permitió la inferencia de interacciones entre el microbioma y los metabolitos, para ello el estudio original propone la métrica susceptibilidad de los metabolitos a los cambios en la abundancia microbiana. Este análisis se basa en la perturbación de la abundancia relativa de los microorganismos, lo que permite inferir la

respuesta en el perfil de metabolitos para cada interacción entre microorganismo-metabolito. La susceptibilidad de un metabolito a una especie microbiana se cuantifica mediante la fórmula:  $s_{ai} = (\Delta y_a) / (\Delta x_i)$ , donde  $\Delta y_a$  es la desviación en la predicción de la concentración del metabolito y  $\Delta x_i$  es la perturbación en la abundancia de la especie microbiana. Un valor negativo indica que una mayor abundancia microbiana reduce la concentración del metabolito, lo que sugiere consumo de este o de sus precursores, mientras que un valor positivo sugiere que el metabolito podría ser potencialmente producido por la especie microbiana.

## Resultados

Se observaron diferencias a varios niveles entre los grupos experimentales. A nivel fenotípico, los cerdos estresados, en comparación con el grupo control, presentaron un menor peso corporal (127 kg frente a 136 kg,  $p < 0,0001$ ) y un menor rendimiento productivo con una menor ganancia media diaria (0,95 kg frente a 1,01 kg,  $p = 0,0001$ ). Por otra parte, los cerdos del grupo estrés mostraron mayores niveles de cortisol en el pelo [3,42 log(pg/mg) frente a 3,29 log(pg/mg),  $p < 0,0001$ ] y cambios en el comportamiento alimenticio, realizando menos visitas al comedero en comparación a los del grupo no estresado.

La secuenciación del metagenoma generó un promedio de 10 Gbp por muestra, lo que permitió cuantificar mediante el enfoque taxonómico la abundancia de 513 géneros y 1.316 especies procariontas. Por otra parte, el ensamblaje *de novo* produjo 168 MAGs no redundantes que representaron 157 especies con un umbral ANI del 95%. El tamaño promedio de los MAGs fue de 2,05 Mbp, con un máximo de 4,69 Mbp y un mínimo de 0,62 Mbp. El 96% de los MAGs mostró una completitud superior al 70% y una contaminación inferior al 10%, así mismo, el 46,87% de ellos fue de alta calidad, representando genomas casi completos (completitud  $> 90\%$  y contaminación  $< 5\%$ ). La predicción génica resultó en 310.192 genes microbianos, de los cuales el 48,86% se logró recuperar información funcional en las bases de datos PFAM-A y KOfam.

En el metaboloma, el procesamiento de los datos permitió identificar tentativamente 114 metabolitos, de los cuales 11 demostraron capacidad para discriminar entre los grupos experimentales con una precisión del 79,72%. Cuatro de ellos (serotonina, sinapina, ácido eláidico y 2-acetamidofenol) fueron indicadores del grupo control, mientras que los siete restantes (xantosina, timina, N- $\alpha$ -acetil-L-lisina, ácido hexanoico, L- $\beta$ -homolisina y n-octadecilamina) se asociaron con el grupo de estrés. Observamos una correlación inversa entre el nivel de cortisol en el pelo y la cantidad de serotonina en las heces ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,01$ ). Por el contrario, se observó una correlación positiva entre el cortisol y el metabolito n-octadecilamina ( $r = 0,37$ ;  $p = 5,25 \times 10^{-3}$ ), sugiriendo una posible asociación de este último con estados de estrés.

Las predicciones del perfil metabólico basadas en la abundancia de géneros bacterianos mostraron valores de correlación entre los valores observados y los predichos que oscilaron entre 0,05 y 0,91 (media= 0,69). En este nivel taxonómico, los metabolitos mejor predichos fueron el 2-acetamidofenol ( $r = 0,90$ ) y el ácido eláidico ( $r = 0,91$ ). Estos dos metabolitos mostraron de manera consistente la mayor precisión predictiva en los cuatro perfiles utilizados. Las predicciones basadas en la taxonomía a nivel de especie exhibieron un patrón similar, pero con una capacidad de predicción media menor (media= 0,47). El rendimiento de predicción utilizando la abundancia de MAGs varió de 0,18 a 0,86 (predicción media= 0,43), lo que resultó en la mejora de la predicción de los niveles de serotonina y uracilo. Finalmente, los 64 genes microbianos mostraron una capacidad de predicción media de 0,51. Cabe destacar, que el perfil genético mejoró significativamente la predicción de la serotonina ( $r = 0,73$ ), lo que resalta la relevancia de que las especies posean un repertorio genético adecuado para la biosíntesis de este metabolito. Un ejemplo claro de esto son los géneros *Gemmiger* y *Eubacterium* Q, ambos fueron identificados por mNODE como potenciales productores de serotonina y la predicción génica confirma que ambos genomas contienen el gen de la *subunidad A de la triptófano sintasa*, una enzima esencial en la síntesis del triptófano, precursor directo de la serotonina. La L- $\beta$ -homolisina ( $r = 0,51$ ) y la xantosina ( $r = 0,65$ ) fueron también mejor predichas por los genes microbianos. Los valores de susceptibilidad obtenidos mostraron patrones divergentes respecto a la serotonina y la xantosina, lo cual sugiere una relación inversa entre las interacciones microbioma-metabolismo de estos dos metabolitos. Este fenómeno es intrigante y podría indicar que los genes con alta capacidad predictiva para la xantosina podrían influir indirectamente en los niveles de serotonina. Un patrón similar se observó entre genes microbianos que interactuaban negativamente con la abundancia de xantosina, pero positivamente con el 2-acetamidofenol, otro metabolito marcador del grupo control. Estos genes incluyen principalmente *transposasas* y *subunidades ribosómicas*, que parecen jugar un papel clave en la modulación de los niveles de xantosina y el 2-acetamidofenol en el intestino, ejerciendo efectos opuestos sobre estos metabolitos. Las *transposasas*, que facilitan la movilidad genética, podrían influir indirectamente en las vías metabólicas relacionadas con estos compuestos. Asimismo, las proteínas ribosómicas, cruciales para la síntesis de proteínas, podrían indicar cambios más amplios en la actividad microbiana que afectan el equilibrio de estos dos metabolitos. Es relevante destacar que la integración en los modelos discriminantes de los 64 genes microbianos con los 11 metabolitos discriminantes aumentó la precisión de clasificación de los grupos experimentales del 79,72% al 91,06%.

En lo que concierne al análisis predictivo, este mostró que en el grupo control, géneros como *Eubacterium*, *Gemmiger* y *Anaerobutyricum*, promueven la producción de metabolitos

beneficiosos (como la serotonina, la sinapina y el 2-acetamidofenol, respectivamente), lo que podría contribuir a la homeostasis. El potencial consumo de sinapina disponible por parte de algunas bacterias como *Bifidobacterium*, supone una fuente de colina para el individuo (Chen et al., 2019), este compuesto exhibe además propiedades antioxidantes (Li et al., 2022). El 2-acetamidofenol, en cambio, actúa como antiinflamatorio (Siddiqui et al., 2019). Finalmente, la serotonina, como neurotransmisor, envía señales a través del nervio vago y favorece la comunicación del eje MGB (Jiang et al., 2023). Contrariamente, en el grupo estresado se detectaron mayores niveles de bases pirimidínicas (como el uracilo y la timina), capaces de activar la oxidasa dual de los enterocitos (DUOX), que a su vez genera especies reactivas de oxígeno (ROS; Lee et al., 2013). Además, se observó un desequilibrio en las abundancias bacterianas intestinales orientado a un aumento de géneros como *Dorea*, *Blautia*, *Holdemanella* y *Prevotella*, correlacionados con mayores niveles de xantósina. Altos niveles de xantósina podrían implicar una mayor capacidad para la producción de ácido úrico y, por lo tanto, un mayor potencial para la generación de ROS, induciendo estrés oxidativo e inflamación en el intestino (Bortolotti et al., 2021). Finalmente, el análisis funcional mostró que el estrés prolongado afecta a rutas metabólicas relacionadas con el transporte de neurotransmisores (FDR= 0,045). Teniendo en cuenta lo antes expuesto, los metabolitos y genes microbianos identificados en nuestro estudio podrían ser utilizados como biomarcadores no invasivos indicativos de disrupciones metabólicas asociadas al estrés prolongado en porcino.

## Conclusiones

El estrés prolongado en los cerdos conlleva cambios en la composición del metagenoma y el metaboloma fecal, reflejando potenciales biomarcadores de depresión. Estos hallazgos subrayan el potencial de los enfoques multi-ómicos para una mejor comprensión de las interacciones entre el microbioma y sus productos metabólicos en el contexto del estrés social. Por otra parte, las notables similitudes entre los resultados expuestos en el presente trabajo, y las alteraciones en el microbioma intestinal y en el metaboloma de humanos sometidos a estrés prolongado, destacan el valor del modelo porcino para contribuir en una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en el eje MGB, así como su potencial para mejorar el bienestar animal y la salud humana.

## Bibliografía

– Amin N, Liu J, Bonnechere B, MahmoudianDehkordi S, Arnold M, Batra R, et al. Interplay of metabolome and gut microbiome in individuals with major depressive disorder vs control individuals. *JAMA Psychiatry*. 2023; 80(6): 597-609.

- Bortolotti M, Polito L, Battelli MG, Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks. *Redox Biology*. 2021; 41: 101882.
- Chen H, Peng L, Pérez de Nanclares M, Trudeau MP, Yao D, Cheng Z, et al. Identification of sinapine-derived choline from a rapeseed diet as a source of serum trimethylamine N-oxide in pigs. *J Agric Food Chem*. 2019; 67(27): 7748-54.
- Clavell-Sansalvador A, Río-López R, González-Rodríguez O, García-Gil LJ, Xifró X, Zigorri G, et al. Effect of group mixing and available space on performance, feeding behavior, and fecal microbiota composition during the growth period of pigs. *Animals*. 2024; 14(18): 2704.
- Davenport MD, Tiefenbacher S, Lutz CK, Novak MA, Meyer JS. Analysis of endogenous cortisol concentrations in the hair of rhesus macaques. *Gen Comp Endocrinol*. 2006; 147(3): 255-61.
- Fan S, Kind T, Cajka T, Hazen SL, Tang WHW, Kaddurah-Daouk R, et al. Systematic error removal using random forest for normalizing large-scale untargeted lipidomics data. *Anal Chem*. 2019; 91(5): 3590-6.
- Jiang L, Han D, Hao Y, Song Z, Sun Z, Dai Z. Linking serotonin homeostasis to gut function: Nutrition, gut microbiota and beyond. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024; 64(21): 7291-310.
- Krakau S, Straub D, Gourlé H, Gabernet G, Nahnsen S. nf-core/mag: A best-practice pipeline for metagenome hybrid assembly and binning. *NAR Genom Bioinform*. 2022; 4(1): lqac007.
- Lee K-A, Kim S-H, Kim E-K, Ha E-M, You H, Kim B, et al. Bacterial-derived uracil as a modulator of mucosal immunity and gut-microbe homeostasis in *Drosophila*. *Cell*. 2013; 153(4): 797-811.
- Li Y, Xu Y-J, Tan CP, Liu Y. Sinapine improves LPS-induced oxidative stress in hepatocytes by down-regulating MCJ protein expression. *Life Sci*. 2022; 306: 120828
- Liu P, Liu Z, Wang J, Wang J, Gao M, Zhang Y, et al. Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression. *Nat Commun*. 2024; 15(1): 3003.
- National Research Council of The National Academies. Nutrient requirements of swine, 11<sup>th</sup> revised ed. Washington DC: National Academies Press; 2012. Disponible en: <https://doi.org/10.17226/13298>
- Shaffer M, Borton MA, McGivern BB, Zayed AA, La Rosa SL, Sol-den LM, et al. DRAM for distilling microbial metabolism to automate the curation of microbiome function. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(16): 8883-900.
- Shaw J, Yu YW. Metagenome profiling and containment estimation through abundance-corrected k-mer sketching with sylph. *bioRxiv*. 2024 [En prensa]. doi: 10.1101/2023.11.20.567879
- Siddiqui RA, Simjee SU, Kabir N, Ateeq M, Shah MR, Hussain SS. N-(2-hydroxyphenyl)acetamide and its gold nanoparticle conjugation prevent glycerol-induced acute kidney injury by attenuating inflammation and oxidative injury in mice. *Mol Cell Biochem*. 2019; 450(1-2): 43-52.
- Sumner LW, Amberg A, Barrett D, Beale MH, Beger R, Daykin CA, et al. Proposed minimum reporting standards for chemical analysis Chemical Analysis Working Group (CAWG) Metabolomics Standards Initiative (MSI). *Metabolomics*. 2007; 3(3): 211-21.
- Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019; 4(4): 623-32.
- Wang J, Zhu N, Su X, Gao Y, Yang R. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis. *Cells*. 2023; 12(5): 793.
- Zhao Q, Baranova A, Cao H, Zhang F. Gut microbiome and major depressive disorder: Insights from two-sample Mendelian randomization. *BMC Psychiatry*. 2024; 24(1): 493.

# A case study of an interspecific intestinal microbiota transplant between Atlantic salmon and gilthead seabream

Alberto Ruiz<sup>1</sup>, Marc Viñas<sup>2</sup>, Enric Gisbert<sup>1</sup>, Karl B. Andree<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aquaculture Program. Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA). Centre de La Ràpita. La Ràpita, Spain.

<sup>2</sup>Sustainability in Biosystems. Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA) Torre Marimon. Caldes de Montbui, Barcelona, Spain.

Correspondencia: K.B. Andree (karl.andree@irta.es)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):94-97

## Introduction

The gastrointestinal tract is one of the most densely populated ecosystems on our planet where the microbial populations inhabiting it have developed tight relationships with the host over millions of years of co-evolution (Brugman et al., 2018), constituting what is known by many as a holobiont. In this sense, the intestinal microbiota has a major impact on the host health through a wide range of functions, such as feed digestion, nutrient metabolism, energy homeostasis, immune system modulation, barrier function and mucosal integrity, among others. Moreover, an impairment in microbial composition or in the host-microbe interactions (dysbiosis) can lead to digestive and systemic imbalances and diseases (Sommer et al., 2017; Mills et al., 2019). These host-microbiome interactions are reciprocal. For instance, the bacterial community can stimulate the immune system by their pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) that are recognized through pattern recognition receptors (PRRs) which subsequently activate immune signaling pathways; and in turn the host shapes the microbial composition, regulating the abundance of some bacterial communities considered as potential pathogens (Brugman et al., 2014). Basic to this, it may be thought that the microbiota of any animal is well-tuned to the host species, but this is not an inviolably established fact. Recent studies differentiate between the core microbiome, which is the one comprising stable, permanent, and usually highly abundant members, which

persist regardless time and changing factors, and the non-core microbiota, which is transient and modulable (Astudillo-García et al., 2017). Thus, understanding the intricate relationships between the gut microbiota and the host and their modulation may provide opportunities to promote and ensure a healthy microbiome as well as evaluate its beneficial effects to the host.

Apart from specific and non-specific host factors, several elements can influence the gut microbiota in humans and animals, such as the environmental conditions (*i.e.*, pH, oxygen, temperatures), the age, the diet, the host's habits, such as physical activity, the presence of diseases and the treatments of those diseases (Hasan and Yang, 2019; Kuziel and Rakoff-Nahoum, 2022; Wegierska et al., 2022). In animal production, as a result of the necessity to reduce antibiotic use, several alternatives to improve animal health through gut microbial modulation have been tested and/or consolidated, such as the application of quorum quenching, anti-microbial peptides, feed additives, among other supplements, including exogenous enzymes, probiotics and prebiotics, alone or in combination (*i.e.*, synbiotics) (Cheng et al., 2014). In addition to the above-mentioned strategies, fecal microbiota transplants (FMT) have recently gained attention, as it has the advantage of being a persistent strategy which does not require repeated supply or application (Hasan and Yang, 2019), and the advent of metagenomic analyses has given to the field more rigor. Numerous applications in

humans and animals involving this strategy have been developed over the last decades (Brugman et al., 2018). The more common and historical use of FMT is for the establishment of a healthy microbiota into a diseased individual in order to improve the host health. For instance, human FMT is a well-proven effective treatment against *Clostridium difficile* infections and clinical trials have also shown promising advances in the treatment of inflammatory bowel diseases, metabolic and neurological disorders, as well as autoimmune diseases (Choi and Cho, 2016). Apart from its therapeutic use in humans, FMT has also been extensively tested with production purposes in the livestock industry. For instance, ruminal transfaunation (transplant of the rumen microbial content) is commonly used to restore digestive and metabolic disorders, and to improve milk production in ruminants (DePeters and George, 2014). Likewise, inter-species transfaunation of the rumen from bison to cattle have shown to enhance protein digestibility (Ribeiro et al., 2017). On the other hand, such successful results have not always been obtained for the swine and poultry industry (Brugman et al., 2018). In this sense, the fact that the target of the FMT are the stool-associated microorganisms, which are mainly the large-intestinal microbes, rather than the whole-intestinal microbiota, may raise the question “to what extent is FMT effective?” (Li et al., 2020). Fortunately, the easy handling of certain animals, such as fish, allows the collection of all the microbiota found in the intestine rather than just that from the feces, and as such may be more accurately termed as “Intestinal Microbiota Transplant (IMT)”.

To date, some progress has been made regarding gut microbial transplants in teleosts. In particular, recent assays in African turquoise killifish (*Nothobranchius furzeri*), zebrafish (*Danio rerio*), and large yellow croaker (*Larimichthys crocea*), have shown promising results in IMT and FMT as successful strategies to improve host's longevity, growth and reproductive performance, digestive capacities, intestinal health, endocrine resilience against exposure to environmental pollutants, and gut microbial diversity, among others (Smith et al., 2017; Hu et al., 2022; Zhang et al., 2023). Furthermore, zebrafish has been proposed as a model organism to be colonized by bacteria from human feces in order to study the interactions between the human and zebrafish microbiota (Toh et al., 2013; Valenzuela et al., 2018), even though few taxa were established in the recipient gut. Analogously, when transplanting mouse microbiota into germ-free zebrafish, although the observed phyla resembled those from the donor, their relative abundances were more similar to those of the recipient individuals prior to transplantation (Rawls et al., 2006). The former authors stated that these differences in microbial composition were partly imposed by the differential pressures inherent to host-specific gut habitats (Rawls et al., 2006). This hypothesis was associated to the fact that the above-mentioned vertebrate species have a divergent

evolutionary development among others. However, to date there are no works studying the effect from performing an IMT between two different fish species that naturally thrive in different environmental conditions on the gut bacterial communities.

As a conceptual approach, the present study aimed to provide insight into the influence of host and donor gut bacterial communities by carrying out an inter-species IMT using as models two important aquaculture marine fish species (FAO, 2022) that are carnivorous, but they grow at different temperatures: the Atlantic salmon (*Salmo salar*) and the gilthead seabream (*Sparus aurata*). Furthermore, this study also aimed to elucidate the impact of diet in the phylogenetic flux and dynamics of the microbiome over time in terms of bacterial diversity, structure, and composition. To obtain study samples, the dominant basal microbiota of the host fish (seabream) were obliterated using a dual gavage (anal and oral) of a combination of broad spectrum antibiotics, then followed after 24 hours with a transplant of intestinal microbiota collected from Atlantic salmon. After the intestinal microbiota transplant from salmon to seabream, two separate groups were held for 36 days; one group provided with gilthead seabream diet (GSB diet) and a second group provided with salmon diet. Samples were collected at 2, 7, 16, and 36 days post-IMT for analysis of the microbiome using 16S libraries and these were compared to baseline samples and each of the supplied diets to see how diet and the microbiota might work together in modifying the outcome.

## Results and discussion

A key point for the successful use of FMT/IMT is persistence of the transplant in the new host. Related to this idea is that many probiotics tested in aquaculture are defined bacterial strains originally isolated from terrestrial hosts and their persistence is not always supported in the new aquatic host when the administration of the probiotic is stopped. In this study, we have undertaken an experiment to investigate the progression of development of the microbiome when the intestinal microbiota is transplanted into a new host that is then fed with two different diets: the homologous diet given to the new host (recipient) and the heterologous diet previously given to the donor Atlantic salmon.

After 36 days, the seabream group provided the GSB diet evinced a microbiota profile that was similar to the diet provided; the seabream group provided the salmon diet had developed a unique microbiota profile that was partly common to and partly unlike the original host profile, or the diet microbial profile. A third group that had been fasted for 17 days after the antibiotic treatment, as an internal control, showed a gradual restoration of the microbiota profile to a state similar to the baseline condition. The outcome of this trial indicates that a prolonged intestinal microbiota modification may be possible if the compartmental niches of the

intestine are first cleared and a targeted dietary modification is provided to enrich the novel microbiota as the intestinal microbiome recovers and develops.

The methodological approach for performing an intestinal microbiota transplant between fish as outlined in the current study has the added value that it not only considers the microbiota and the different environmental conditions of the donor and the recipient fishes, but also the bacteria present in the diets of donor and recipient. Among our findings, the effect of the diet type was notable for defining the gut estimated richness (ACE index) in the long-term and the bacterial diversity (Shannon) and phylogenetic diversity (Faith index) in the short-term, that reached an equilibrium inherent to the host environment or to the animal over the longer term. The diet displayed a high level of influence in defining the gut microbial structure, as reflected by the weighted UniFrac values.

The hologenome is defined as the genetic information of the host and its microbiota, the so-called holobiont, which functions in a consortium. There is strong evidence that acquisition of novel strains from the environment, can drive adaptive evolution; thus, persistent changes over time in the microbial composition instigated by external drivers can be seen as a form of directed evolution, possibly including heritable changes. The microbiome has the ability to interact with the organs systems of the host, especially the liver and intestine, but also the brain via the vagus nerve. Although the health benefits of the microbiome have been established previously, there are also negative influences to consider. It should be remembered that with significant change to the microbiota comes also significant risks to the long-term health of the host that has yet to be fully explored. A full evaluation of long-term effects will be needed to understand how a significant alteration of the intestinal microbiome might impact health generally, in addition to digestive capabilities.

Bearing the above mentioned results and ideas, there may exist some potential for application of IMT that is worthy of future exploration. In particular, given the interest in achieving the full benefits a circular economy by utilization of valorised compounds and byproducts from industrial food processing or aquaculture sidechains, the expansion or augmentation of digestive capabilities by application of microbial transplants may have real benefit. For instance, the microbiome of herbivorous fish could be enriched with microbial species able to digest cellulose for an improved feed utilization. Therapeutic applications of IMT between heterologous donor species and recipient should consider that the maintenance of the IMT may require feeding the diet from the heterologous donor species and there may still be unintended consequences for the microbial diversity from the heterologous feed that can have “knock-on” effects for the therapy intended (Brugman et al., 2018). Results have been obtained in African turquoise killifish, which after having

microbial transfer from young individuals applied, had a more prolonged lifespan and a delayed behavioural deterioration (Smith et al., 2017). This may suggest that some of the applications of IMT/FMT already studied in mammals and other vertebrates, may be extrapolated to fish and vice versa. For instance, an improved resilience to exposure to an environmental pollutant of the reproductive system of aged zebrafish was observed after FMT from young individuals (Hu et al., 2022). In addition, a FMT from adult large yellow croaker to larvae have also shown successful results for growth, digestibility, intestinal development, and an improved intestinal health (Zhang et al., 2020). Overall, the application of IMT in fish seem to be a promising strategy with multitude of potential applications to be developed, but for that, in parallel with this, it is important to continue evaluating the impact of the different factors affecting the gut microbial composition and functionality when applying this strategy.

A significant flaw in the approach described herein of course, is the use of large quantities of antibiotics to purge the existing microbiota. To reduce the application of antibiotics, this approach towards intestinal microbiota replacement might be modified to include alternatives such as the use of an extended fasting period to deplete the existing microbiota and thereby enable the colonization of a newly introduced microbiota from another species with desired health parameters or better digestive capabilities. It is also important to consider that a limiting factor of IMTs in fish is the number of individuals that are managed in aquaculture, which makes their massive application on an industrial scale difficult. However, regarding the above-mentioned heritability of the hologenome, altering the microbiome through microbial transplantation may not be something that needs to be applied more than a few times in successive generations to be able to create a new genetic strain of fish with novel capabilities that are genetically heritable; conceptually for improved digestion and/or health, and more preferably including a digestive competence that would eliminate the requirement for inclusion of fish meal to achieve good health and profitable growth. This would be the “holy grail” of commercial aquaculture.

What can be drawn from this study is that: i) the “core” microbiome of the animal is capable of being reestablished over time in the absence of outside influence such as diet; ii) the diet plays a very important role in defining the gut microbiota of the host animal, as seen in those gilthead seabream fed the GSB diet, where the bacterial composition more closely resembled that of the feed; and iii) in fish fed the salmon diet, the overall microbiome was more unique arising from a combination of extrinsic and intrinsic drivers. For a future perspective, there exists some potential for application of IMT for improvement of digestive capabilities and enhancement of fish health that will require more study.

## References

- Astudillo-García C, Bell JJ, Webster NS, Glasl B, Jompa J, Montoya JM, et al. Evaluating the core microbiota in complex communities: a systematic investigation. *Environ Microbiol.* 2017; 19(4): 1450-62.
- Brugman S, Ikeda-Ohtsubo W, Braber S, Folkerts G, Pieterse CMJ, Bakker PAHM. A comparative review on microbiota manipulation: lessons from fish, plants, livestock, and human research. *Front Nutr.* 2018; 5: 80.
- Brugman S, Schneeberger K, Witte M, Klein MR, van den Bogert B, Boekhorst J et al. T lymphocytes control microbial composition by regulating the abundance of *Vibrio* in the zebrafish gut. *Gut Microbes.* 2014; 5(6): 737-47.
- Cheng J, Zhang X, Zhang D, Zhang Y, Li X, Zhao Y, et al. Sheep fecal transplantation affects growth performance in mouse models by altering gut microbiota. *J Anim Sci.* 2022; 100(11): skac303.
- Choi HH, Cho YS. Fecal microbiota transplantation: current applications, effectiveness, and future perspectives. *Clin Endosc.* 2016; 49(3): 257-65.
- DePeters EJ, George LW. Rumen transfaunation. *Immunol Lett.* 2014; 162(2): 69-76.
- Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ.* 2019; 7: e7502.
- Hu L, Geng S, Li Y, Cheng S, Fu X, Yue X, Han X. Exogenous fecal microbiota transplantation from local adult pigs to crossbred newborn piglets. *Front Microbiol.* 2018; 8: 2663.
- Kuziel GA, Rakoff-Nahoum S. The gut microbiome. *Curr Biol.* 2022; 32(6): R257-64.
- Li N, Zuo B, Huang S, Zeng B, Han D, Li T, et al. Spatial heterogeneity of bacterial colonization across different gut segments following inter-species microbiota transplantation. *Microbiome.* 2020; 8(1): 161.
- Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision nutrition and the microbiome, part I: current state of the science. *Nutrients.* 2019; 11(4): 923.
- Rawls JF, Mahowald MA, Ley RE, Gordon JL. Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection. *Cell.* 2006; 127(2): 423-33.
- Ribeiro GO, Oss DB, He Z, Gruninger RJ, Elekwachi C, Forster RJ, et al. Repeated inoculation of cattle rumen with bison rumen contents alters the rumen microbiome and improves nitrogen digestibility in cattle. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 1276.
- Smith P, Willemsen D, Popkes M, Metge F, Gandiwa E, Reichard M, et al. Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish. *Elife.* 2017; 6: e27014.
- Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15(10): 630-8.
- Toh MC, Goodyear M, Daigneault M, Allen-Vercoe E, Van Raay TJ. Colonizing the embryonic zebrafish gut with anaerobic bacteria derived from the human gastrointestinal tract. *Zebrafish.* 2013; 10(2): 194-8.
- Valenzuela MJ, Caruffo M, Herrera Y, Medina DA, Coronado M, Feijóo CG, et al. Evaluating the capacity of human gut microorganisms to colonize the zebrafish larvae (*Danio rerio*). *Front Microbiol.* 2018; 9: 1032.
- Wegierska AE, Charitos IA, Topi S, Potenza MA, Montagnani M, Santacroce L. The connection between physical exercise and gut microbiota: implications for competitive sports athletes. *Sports Med.* 2022; 52(10): 2355-69.
- Zhang J, Wang Y, Liu J, Xu W, Yin Z, Liu Y, et al. Effects of fecal bacteria on growth, digestive capacity, antioxidant capacity, intestinal health of large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) larvae. *Aquaculture.* 2023; 562: 738796.

# Eje microbiota-intestino-cerebro: un sistema de comunicación bidireccional

Miled Giralá Dresow, Lucía Rosario Cuenca, Manuel Martínez Lázaro,  
Juan José Escalonilla, Raúl González Mateos, Daniel Martín de Diego

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

*Correspondencia:* M. Giralá Dresow (miledgiralá@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):98-101

---

## Resumen

El eje microbiota-intestino-cerebro es un sistema de comunicación bidireccional, que produce y recibe señales neurológicas, inmunológicas, hormonales y metabólicas, y que influye en estas funciones a nivel sistémico. Por ello, su integridad es importante para el equilibrio homeostático del cuerpo, y su desequilibrio puede asociarse a enfermedades de diversa índole.

El correcto funcionamiento de nuestro sistema gastrointestinal y por extensión de nuestro organismo no puede entenderse sin tener en cuenta el papel que desempeña la microbiota.

---

## Introducción

Dentro de nuestro tracto gastrointestinal, específicamente en el intestino delgado y en el grueso (colon), existen unas 100 billones de bacterias (tenemos más bacterias en el intestino que células propias en el cuerpo), y lejos de ser inertes espectadores en nuestro organismo, actúan como cualquier otro ecosistema, con sus equilibrios y desequilibrios. Las bacterias reciben señales del organismo (nutrientes disponibles, inmunoglobulinas, hormonas, pH, oxígeno disponible, etc) y también producen las suyas propias (ácidos grasos de cadena corta, neurotransmisores, vitaminas). Esto hace que el sistema resulte dinámico. Y por ello, cada cambio en un componente puede resultar en una cadena de cambios con consecuencias diversas.

## Componentes del eje

### *Microbiota intestinal (MI)*

La microbiota es el conjunto de microorganismos que viven dentro del intestino, que está principalmente compuesto por bacterias, sobre todo del género *firmicutes* y *bacteroideetes*. También puede haber otros como actinobacteria, proteobacteria y verrucomicrobia<sup>(1)</sup>. Estos microorganismos no deben ser entendidos como agentes extraños dentro del cuerpo, e incluso podría considerarse como parte misma del fenotipo extendido que presentamos como especie. En su libro del mismo nombre, Richard Dawkins explora este concepto y lo define como la capacidad que tiene nuestro genoma de alterar su medioambiente. En este caso, la microbiota es una extensión de nuestro propio fenotipo, que se desarrolló con nosotros durante millones de años y con la cual desarrollamos una relación indispensable para nuestra supervivencia. Nosotros proporcionamos a la microbiota alimentación y un espacio físico para su supervivencia, y a cambio ella nos proporciona vitaminas, nutrientes y protección contra infecciones, además de señales varias como veremos luego.

### *Sistema nervioso entérico (SNE)*

El tracto gastrointestinal está rodeado por una red de neuronas que está sobre todo en sus paredes, y que regula varias de sus funciones: desde la motilidad (mayor o menor peristalsis), la secreción de enzimas u otras sustancias, y la

cantidad de sangre que debe llegar en cada momento (flujo sanguíneo). Este punto también funciona como encrucijada de comunicación entre la microbiota y nuestro sistema nervioso<sup>(2)</sup>. El sistema nervioso entérico tiene unas 100 millones de neuronas, una cantidad de neuronas similar a las existentes dentro de nuestra médula espinal; no en vano recibe muchas veces el nombre de “segundo cerebro”.

### **Sistema nervioso central (SNC)**

El sistema nervioso central conecta al subeje MI-SNE con el cerebro, y esto conecta rutas de información que son, como en el resto de los casos, bidireccionales. Existen varias vías o rutas de comunicación, la más conocida es el nervio vago.

### **Cómo se comunican los distintos componentes del eje**

El eje MIC se sirve de las distintas vías de comunicación ya existentes en nuestro organismo para compartir información.

### **Metabólica**

A nivel local, la comunicación se basa sobre todo en señales de tipo metabólica; es decir, los metabolitos producidos en el intestino por nuestro cuerpo sirven de señales para la microbiota, y a su vez, los metabolitos que produce la microbiota sirven de señales para nuestro microorganismo. Por ejemplo: en el caso de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son producidos por la fermentación bacteriana de la fibra dietética. El butirato, un tipo de AGCC sirve como nutriente para las células epiteliales del colon, y esto a su vez es muy importante de cara a mantener una buena integridad y funcionalidad de la barrera intestinal (esto también se puede ver como una manera de añadir recursos metabólicos a nuestro sistema)<sup>(3)</sup>. Una lesión en la barrera intestinal compromete la permeabilidad intestinal, y esto se asocia a translocación bacteriana (infecciones e inflamación), o a un paso inadecuado de proteínas alimentarias mal digeridas, lo cual puede provocar respuestas inmunológica y por ello sensibilidad a alimentos<sup>(4)</sup>. La inflamación crónica que puede provocar esto también se relaciona al desarrollo de enfermedades autoinmunes como la enfermedad celíaca, la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico<sup>(5)</sup>.

Además, la propia alteración de la permeabilidad intestinal altera a la microbiota (condición conocida como disbiosis), lo cual puede agravar la condición previa y por ello entrar en un círculo vicioso (retroalimentación positiva).

### **Inmunológica**

El sistema gastrointestinal puede ser un productor de abundantes señales inflamatorias. La producción de citocinas inflamatorias a nivel del intestino puede tener un efecto desregulador a nivel de la microbiota; a su vez, la microbiota puede regular el estado inflamatorio local del intestino (como

vimos en el apartado previo). El nivel fisiológico de inflamación a nivel del tracto gastrointestinal es de nulo o mínimo, y esto significa que la microbiota beneficiosa a este nivel no se asocia a situaciones proinflamatorias. Una alteración en la selección bacteriana puede alterar este equilibrio y provocar una inflamación primero local y posteriormente sistémica.

### **Endocrina**

Tanto los AGCC como otros metabolitos alteran la secreción de hormonas como la GLP-1 y el péptido Y, lo cual regula tanto el apetito como el metabolismo energético; por ejemplo, el trasplante de materia fecal de una rata obesa puede convertir a un ratón normal en obeso<sup>(6)</sup>. También hay bacterias con  $\beta$ -glucuronidasas y sulfatadasas que alteran las hormonas esteroideas: estrógenos, andrógenos o cortisol<sup>(7)</sup>. Estas hormonas se asocian a distintas funciones, desde el desarrollo puberal adecuado hasta el nivel de hormonas de estrés circulante en un momento dado, por lo que un desequilibrio en las mismas podría asociarse a problemas como insomnio, ansiedad, síndrome de Cushing, y otros. Como en el resto de los casos, al ser un sistema bidireccional de información, también una situación de estrés puede alterar la composición de la microbiota y a su vez agravar la situación. El aumento crónico de cortisol se relaciona con la disminución de bacterias como *bifidobacterium* y *lactobacillus*, y al incremento de especies proinflamatorias<sup>(8)</sup>. Como hemos comentado en la introducción, para la microbiota nuestro intestino, así como las sustancias que este secreta o introduce, forman parte de su medioambiente, y cualquier cambio en el medioambiente puede afectar a las especies presentes en un determinado nicho ecológico.

### **Neuronal**

A través de señales sinápticas se comunican tanto las neuronas locales del SNE entre ellas, como la comunicación entre el subeje intestino-microbiota y cerebro. El nervio vago es el principal encargado de comunicar tanto las aferencias sensitivas a nivel gastrointestinal como las eferencias motoras desde el cerebro. Además, algunas bacterias pueden producir neurotransmisores como la serotonina, la dopamina o GABA<sup>(9)</sup>, lo cual tiene influencia en el tipo de señales transmitidas. El trastorno depresivo se asocia a una disminución o cambio en la producción de serotonina, y la dopamina también está muy relacionada con cambios en el estado de ánimo.

### **Situaciones especiales**

#### **Enfermedades neurodegenerativas**

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por agregados de una proteína llamada alfa-sinucleína. En esta enfermedad, se describe entre sus hallazgos el depósito de esta proteína también a nivel del sistema nervioso entérico. Ya en 2003

Braak propuso la hipótesis de que estos depósitos podrían iniciarse a nivel intestinal y luego proseguir caudalmente hasta el cerebro<sup>(10)</sup>. En 2018 Killinger encontró depósitos de alfa-sinucleína en el intestino de pacientes con estadios muy precoces de Parkinson<sup>(11)</sup>. También en estudios hecho en ratas<sup>(12)</sup>, Holmqvist demostró que la alfa sinucleína puede propagarse desde el intestino hacia el cerebro, a través del nervio vago, aunque es probable que utilice también otras vías de propagación (esto teniendo en cuenta que pacientes con vagotomía siguen presentando riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson, aunque este riesgo en algunas series parece ser menor). La causa que origina estas placas no se conoce, aunque también se encontraron diferencias en cuanto el componente de microbiota de pacientes con enfermedad de Parkinson *vs* pacientes control<sup>(13)</sup>. Esto podría ser tanto causa como consecuencia, o quizá disparador de la patología. El hecho de que las disbiosis se asocian a un estado proinflamatorio también puede explicar parte de la asociación, ya que un ambiente proinflamatorio puede asociar depósitos anormales de proteínas, como ya vemos en otras enfermedades autoinmunes (como las relacionadas con depósitos de amiloide). Y además llama la atención la frecuencia de síntomas gastrointestinales (como el estreñimiento) en paciente con enfermedad de Parkinson, ya desde etapas precoces. No se ha establecido una relación causal definitiva, pero es una hipótesis que merece la pena seguir investigando.

### Trastorno del espectro autista (TEA)

Estos trastornos se caracterizan por un neurodesarrollo anormal del niño, con especial énfasis en deficiencias en la comunicación e interacción social, y que suelen asociarse a otros síntomas neurológicos. La causa de este trastorno permanece sin dilucidar, aunque son varias las propuestas etiológicas actuales. Entre los síntomas que presentan estos niños, suele ser frecuente que asocien problemas del apartado gastrointestinal, no solo dificultad para la ingesta (seleccionadores) sino que también se relaciona en general con estreñimiento, diarrea o dolor abdominal. Luna et al (2017) observaron que existe una relación entre los síntomas gastrointestinales más comunes del TEA y la disbiosis intestinal<sup>(14)</sup>, y los síntomas gastrointestinales suelen correlacionarse con la severidad de los síntomas neurológicos en estos pacientes. La evidencia no permite vislumbrar si la alteración de la microbiota es causa o consecuencia de la misma, y en estos casos donde la etiopatogenia del trastorno está en terreno gris cuesta aún más conseguir evidencia sólida de causalidad. No obstante, existen terapias basadas en el reemplazo de microbiota con resultados de mejora sostenida en estos niños, tanto en síntomas gastrointestinales como conductuales<sup>(15)</sup>, y un ensayo clínico aleatorizado realizado en 2015 en Finlandia por Partty et al.<sup>(16)</sup> encuentra una asociación estadísticamente significativa entre la administración de probióticos durante

los primeros meses de vida y la disminución de casos de TEA y trastornos por déficit de atención e hiperactividad, aunque el número de pacientes es escaso y la población muy homogénea.

### Uso de antibióticos y alteración de la microbiota

Al ser en su mayoría bacterias, la microbiota está expuesta a daño cuando administramos antibióticos, ya que este no diferencia entre bacterias patógenas o comensales. Al alterar la composición de la microbiota, también se altera su funcionamiento y su efecto protector: por ejemplo, si eliminamos a las especies productoras de sustancias como AGCC, esto puede comprometer la correcta barrera intestinal y aumentar su permeabilidad, lo cual aumenta la inflamación y puede causar translocación de las especies bacterianas que en ese momento estén en el intestino. Los antibióticos de amplio espectro como la ciprofloxacina o la amoxicilina-clavulánico parecen tener efectos más importantes a este nivel<sup>(17)</sup>, y las alteraciones a nivel de la composición de la microbiota pueden tardar en recuperarse varios meses o persistir incluso de manera permanente<sup>(18)</sup>. Un ejemplo muy claro de este efecto lo tenemos en la colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*, una especie que afecta sobre todo a los pacientes que han recibido ciclos de antibioterapia de amplio espectro; al ser eliminada su propia microbiota, este microorganismo ocupa su nicho ecológico y al no tener competencia prolifera y puede causar cuadros muy graves.

### Conclusión

La microbiota debe ser considerada como parte de nuestro organismo, y sus interacciones con el mismo englobadas dentro del proceso de homeostasis. No es una relación estática, y entender sus procesos nos puede permitir tanto apreciar y potenciar sus aspectos positivos, como buscar formas de encontrar y evitar los aspectos negativos que puedan surgir de un desequilibrio con el mismo. Aunque genéticamente seamos un organismo separado de ellas, a nivel funcional forma parte del cuerpo igual que cualquier otro órgano que tengamos, con las mismas comunicaciones y la necesidad de equilibrios similares para su buen funcionamiento; y la importancia para nuestra salud es proporcional a esta imagen.

### Bibliografía

1. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157(1): 121-41.
2. Furness JB. The enteric nervous system. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(5): 738-44.
3. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunger MK, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metabolism*. 2011; 13(5): 517-26.
4. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012; 42(1): 71-8.
5. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammalian immune system. *J Pediatr*. 2010; 156(2 Suppl): S8-15.

6. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012; 61(2): 364-71.
7. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016; 108(8): djw029.
8. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: The gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 392.
9. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015; 161(2): 264-76.
10. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004; 318(1): 121-34.
11. Zhu M, Liu X, Ye Y, Yan X, Cheng Y, Zhao L, et al. Gut microbiota: A novel therapeutic target for Parkinson's disease. *Front Immunol*. 2022; 13: 937555.
12. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Björklund T, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*. 2014; 128(6): 805-20.
13. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015; 30(3): 350-8.
14. Luna RA, Oezguen N, Balderas M, Venkatachalam A, Runge JK, Versalovic J, et al. Distinct microbiome-neuroimmune signatures correlate with functional abdominal pain in children with autism spectrum disorder. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016; 3(2): 218-30.
15. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. *Microbiome*. 2017; 5(1): 10.
16. Pärty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res*. 2015; 77(6): 823-8.
17. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med*. 2016; 22(6): 458-78.
18. Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. 2018; 3(11): 1255-65.

# Dolor abdominal pediátrico: el síndrome de intestino irritable y otros trastornos funcionales

Manuel Martínez Lázaro<sup>1</sup>, Inés Bulnes Rodríguez<sup>1</sup>, Juan José Escalonilla García<sup>1</sup>, Miguel Trabada Echarri<sup>1</sup>, Lucía Rosario Cuenca<sup>1</sup>, Paula Pujols León<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría; <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia: M. Martínez Lázaro (manu98resi@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):102-105

## Introducción

Los trastornos gastrointestinales funcionales en el niño representan la patología más frecuentemente diagnosticada en el ámbito de la gastroenterología pediátrica. Se trata de patología que tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y sus familias, pudiendo conllevar un consumo de recursos sanitario no desdeñable. Por estos motivos, se les debe dar la relevancia que merecen, tanto en el ámbito asistencial como en la investigación, evitando términos que lo estigmaticen, sin caer en el error de considerarlos “patología banal sin base histopatológica”.

Es de vital importancia conocer su clasificación y las diferencias clínicas entre los distintos subtipos englobados en la patología funcional, siendo los más prevalentes aquellos que cursan con dolor abdominal. Se debe realizar un adecuado enfoque diagnóstico, descartando siempre procesos de mayor gravedad mediante la identificación de los llamados “signos de alarma”, ya que, en caso contrario, esta patología puede conllevar un elevado número de pruebas diagnósticas innecesarias. En este sentido, la Fundación Roma ha jugado un papel clave en cuanto a la creación de una serie de criterios diagnósticos que sirvan de guía en este conjunto de trastornos, siendo los criterios Roma IV los más actuales.

Los trastornos digestivos funcionales deben entenderse desde el modelo biopsicosocial, ya que en su desarrollo tienen un papel fundamental, no solo factores fisiopatológicos puros como la alteración de la motilidad, la hipersensibilidad visceral o el microbioma, sino también la vivencia psicológica del

niño y las consecuencias sociofamiliares. Es por este mismo motivo por el que en general, el tratamiento farmacológico es dificultoso y poco eficaz, y cada vez toman más relevancia otras terapias no farmacológicas como la dieta, la regulación del microbioma, la educación sanitaria o la terapia cognitivo-conductual.

## Trastornos de dolor abdominal funcional

En lo que a esta revisión respecta, nuestro objetivo será centrarnos en la clasificación y características de los trastornos funcionales relacionados con el dolor abdominal pediátrico. Por ello nos centraremos, dentro de la clasificación Roma IV de los trastornos funcionales, en el apartado *H.2. Trastornos de dolor abdominal funcional*, el cual incluye: *Dispepsia funcional (H2a)*; *Síndrome de intestino irritable (H2b)*; *Migraña abdominal (H2c)*; *Dolor abdominal funcional no especificado (H2d)*.

En este subgrupo, como su nombre sugiere, el síntoma fundamental y sobre el que va a pivotar la calidad de vida del niño, va a ser el dolor abdominal. El término dolor abdominal crónico no se considera un diagnóstico específico por lo que se debe evitar utilizarlo.

Es importante conocer la clasificación y sus criterios diagnósticos para poder identificarlos y diferenciarlos, sin embargo, en la práctica clínica es frecuente que no se cumplan estrictamente todos los criterios o que algún caso pueda quedar fuera del encuadre general, por lo que lo correcto será individualizar siempre a cada paciente.

La forma adecuada de orientar el diagnóstico de estos trastornos debe pasar, como toda afección médica, por una buena historia clínica dirigida. De forma que se plantee la realización de pruebas complementarias en aquellos casos donde se identifiquen síntomas o signos de alarma que puedan traducir procesos orgánicos de mayor gravedad. Dichos signos de alarma incluyen: la historia familiar de patología digestiva orgánica (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, úlcera péptica), dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho o fosa ilíaca derecha, disfagia, vómitos persistentes, sangrado del tracto digestivo, odinofagia, pérdida de peso, retraso puberal, diarrea nocturna, artritis, alteraciones perianales, disminución de la velocidad de crecimiento o fiebre no explicada.

La presencia de alguno de estos signos conlleva a considerar el despistaje de patología “no funcional” con analítica de sangre y heces incluyendo detección de calprotectina, ecografía abdominal, tránsito digestivo o endoscopia con biopsia, individualizando en cada caso.

El dolor abdominal, en ausencia de estos síntomas, sugiere la presencia de patología funcional que, dependiendo de sus características y de los síntomas acompañantes, clasificaremos en alguno de los subtipos descritos a continuación.

### **Dispepsia funcional**

Para el diagnóstico de dispepsia funcional debe estar presente al menos uno de los siguientes síntomas: plenitud posprandial, saciedad precoz, dolor epigástrico o ardor no asociado con la defecación, durante al menos cuatro días al mes y un mínimo de dos meses.

Distinguimos dos subtipos de dispepsia que permiten categorizar mejor el cuadro:

- Síndrome de disconfort posprandial: con mayor saciedad precoz y distensión abdominal que impide acabar las comidas.
- Síndrome de dolor epigástrico: con mayor presencia de dolor o ardor epigástrico no resuelto con el eructo o la defecación, que impide la actividad habitual.

En general la presencia de estos síntomas sin signos de alarma permite el diagnóstico sin necesidad de pruebas complementarias. No se recomienda tampoco la búsqueda activa de *Helicobacter pylori*. Se puede plantear la gastroscopia en caso de disfagia, sangrados o síntomas recurrentes.

El tratamiento farmacológico puede ir encaminado a paliar el síntoma predominante: en caso de pirosis se pueden usar inhibidores de la bomba de protones, y en caso de plenitud precoz se puede considerar el uso restringido de procinéticos.

### **Síndrome de intestino irritable**

Lo característico del síndrome de intestino irritable (SII) es la asociación del dolor abdominal con cambios en el hábito defecatorio y la consistencia de las deposiciones. Para su

diagnóstico se debe cumplir que exista, durante mínimo dos meses, dolor abdominal al menos cuatro días por semana asociado con la defecación o con cambio en la frecuencia de las deposiciones o en la apariencia de estas. En niños con estreñimiento, el dolor no debe resolverse al solucionar el estreñimiento, lo que representa la diferencia fundamental con el estreñimiento funcional.

Dependiendo de qué patrón defecatorio predomine, podremos diferenciar los distintos subtipos dentro del síndrome: SII con estreñimiento, SII con diarrea o SII mixto. Estos patrones no son fijos y pueden evolucionar de uno a otro a lo largo del tiempo. Será de gran ayuda el seguimiento del paciente mediante un registro de la consistencia de las deposiciones, haciendo uso de la escala de Bristol.

Para el tratamiento es útil la encuesta dietética de forma que se puedan identificar posibles desencadenantes en la dieta diaria, como pueden ser las ingestas agudas de azúcares simples, aunque la restricción de lactosa o fructosa de forma empírica no está recomendada. Tampoco las dietas bajas en FODMAPS han demostrado gran utilidad en población pediátrica. Varios estudios sugieren la asociación del SII con alteración en el microbioma del tracto digestivo por lo que el uso de probióticos podría ser de utilidad, a la espera de estudios con cepas y dosis concretas. El uso de terapia farmacológica ha resultado de escasa utilidad.

### **Migraña abdominal**

El diagnóstico de la migraña abdominal se realiza ante dolores paroxísticos muy intensos de dolor agudo periumbilical, incapacitantes y que duran al menos una hora. De forma que tienen un patrón propio de cada paciente, estereotipado, y frecuentemente asocian anorexia, náuseas, cefalea o fotofobia. Estos episodios deben aparecer al menos dos veces en el periodo de los seis meses previos, y entre ellos estar separados por semanas o meses con vuelta a un estado basal de salud.

En este caso, el dolor puede tener una intensidad muy severa y conllevar una verdadera afectación de la vida del paciente. Por ello, las pruebas complementarias se pueden plantear para descartar patología obstructiva biliar, pancreática, metabólica o incluso tumoral.

Puede ser útil retirar alimentos que se identifiquen como desencadenantes de las crisis. Se han descrito fármacos potencialmente profilácticos, como el propranolol o la ciproheptadina, y abortivos en las crisis agudas, como el sumatriptán. Todos ellos con evidencia limitada.

### **Dolor abdominal funcional no específico**

En este grupo se encuadran pacientes con dolor abdominal, bien intermitente o continuo, que no cumplen criterios para ser encasillados en los otros tres subtipos de dolor funcional. Se trata de pacientes que refieren durante al menos dos meses y al menos cuatro veces al mes, episodios de dolor abdominal que no relacionan solo con eventos fisiológicos

como algunas comidas o la menstruación. No hay evidencia de la utilidad de ajustes en la dieta y a nivel farmacológico algunos estudios defienden la eficacia del aceite de menta y la ciproheptadina.

### **Etiología y tratamiento de la patología funcional**

La medicina moderna, por las características de la sociedad actual, debe estar basada en el modelo biopsicosocial, de tal forma que la enfermedad no se entienda solo como un proceso de alteración del funcionamiento celular aislado que pueda ser resuelto con la acción de un fármaco, sino como un conjunto de interacciones mucho más complejas. La genética, el ambiente social, el estado de ánimo, la gravedad de la afección, la magnitud de la respuesta inmune o el microbioma, de forma interdependiente, van a traducir el alcance de la enfermedad y su vivencia personal. De esta forma se explica la existencia de la variabilidad interpersonal y la necesidad de crear una medicina individualizada. Un médico que no tenga habilidades más allá de lo clínico, y que se empeñe en buscar soluciones farmacológicas para patología orgánica basándose en múltiples pruebas complementarias, no estará sirviendo a las necesidades del paciente y será proclive a perpetuar el círculo vicioso de ansiedad y búsqueda de atención médica de la población.

En el ámbito de los trastornos digestivos esto cobra aún más relevancia por la existencia del eje intestino-cerebro, el sistema neuroanatómico que explica la influencia de lo psicosocial en lo gastrointestinal, y viceversa.

El eje intestino-cerebro debemos entenderlo como un complejo sistema de circuitos, formado por los centros cognitivos, el plexo mientérico y los neurotransmisores que afectan a la función sensitiva, endocrina, inmune e inflamatoria del tracto digestivo. Siendo así capaz de explicar que las emociones como el miedo, la ansiedad, el dolor o el estrés sean capaces de afectar a la motilidad intestinal o disminuir el umbral del dolor abdominal. Por este mismo motivo, no es de extrañar que el apoyo psicológico sea el responsable en muchas ocasiones de poner solución a un trastorno digestivo funcional.

Teniendo esto en cuenta, no se debe caer en el error de interpretar los trastornos funcionales como una patología mental. Al margen de la influencia que pueden tener los centros superiores en la vivencia del dolor abdominal, este se explica en parte también por alteraciones con sustrato fisiopatológico orgánico. En estos pacientes están presentes alteraciones de la motilidad e hipersensibilidad intestinales, probablemente consecuencias de la alteración en la permeabilidad de la barrera intestinal. En todo este proceso parecen jugar un papel clave tanto la microbiota como la alteración de la función inmune en la mucosa, permitiendo la entrada de antígenos a la submucosa lo que conllevaría una inflamación persistente de bajo grado. Estos hallazgos recientes dan origen a un campo de investigación novedoso, que podría dar lugar a grandes avances en el manejo de estos pacientes.

Sin embargo, mientras la investigación avanza, la función del médico debe ser la de buscar todas las medidas que ayuden, en la medida de lo posible, a que el paciente con dolor abdominal funcional tenga una mejor calidad de vida.

En este sentido se deben aclarar varios conceptos terapéuticos que son de vital importancia en el seguimiento de estos pacientes:

- 1) Es fundamental una buena relación médico-paciente. La clave del control del proceso es disminuir la ansiedad del paciente y la familia y para ello se deben dar explicaciones claras, sencillas y sinceras. Otros factores positivos percibidos por los pacientes son el trato humano y el interés mostrado por la situación anímica y familiar.
- 2) Se debe comprender que el objetivo del tratamiento no es la resolución completa de los síntomas sino su buen control y la mejoría de la calidad de vida.
- 3) La realización de pruebas complementarias en general no es necesaria si el diagnóstico es claro. Se debe individualizar la necesidad de realizar alguna de ellas, en algunos casos puede disminuir la ansiedad y ser terapéutica en sí misma.
- 4) El tratamiento farmacológico es de escasa utilidad en la mayoría de los casos. Se han comentado algunas opciones dentro de la explicación de cada subtipo.
- 5) El abordaje psicológico tiene una función clave en el manejo de estos pacientes. Dados los escasos recursos del sistema actual en este ámbito, el médico debe ser capaz al menos de hacer educación sanitaria e intentar identificar posibles estresores desencadenantes. Es frecuente que los pacientes, de forma inconsciente, eviten relacionar los síntomas con el verdadero estresor.
- 6) Involucrar al paciente en el seguimiento, haciéndolo consciente de posibles eventos o alimentos desencadenantes. Los calendarios de síntomas pueden ayudar en este sentido.
- 7) Los cambios en la dieta, la promoción del ejercicio físico o la psicoterapia pueden ser terapias de gran utilidad. Se debe introducir su recomendación de forma asertiva y evitando culpabilizar al paciente de su enfermedad.

En conclusión, tanto por su prevalencia como por su impacto en la calidad de vida, los trastornos de dolor abdominal funcional conforman un grupo de patologías de obligatorio conocimiento en el ámbito de la pediatría. Resulta fundamental identificarlos para evitar la realización de pruebas complementarias innecesarias y para conseguir un óptimo control de la sintomatología, lo cual puede suponer un verdadero reto, siendo preciso un abordaje integral del niño y su familia, incluyendo recursos farmacológicos, dietéticos y psicosociales.

### **Bibliografía**

- Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1262-79.e2.

- Juste Ruiz M, Valeverde Fernández J, Roman Riechmann E. Trastornos funcionales del niño mayor. *Protoc Diagn ter Pediatr.* 2023; 1(1): 87-98.
- Di Lorenzo C, Hyams JS, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Algorithms child/adolescent. En: *Pediatric functional gastrointestinal disorders. Disorders of gut-brain interaction.* Rome Foundation; 2016. p. 191-217.
- Mukhtar K, Nawaz H, Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World J Gastroenterol.* 2019; 25: 552-66.
- Cordeiro Santos ML, Teixeira da Silva R, Bittencourt B, França da Silva FA, Santos H, Lima de Souza V, et al. Non-pharmacological management of pediatric functional abdominal pain disorders: Current evidence and future perspectives *World J Clin Pediatr.* 2022; 11(2): 105-9.
- Simren M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome Foundation working team report. *Gut.* 2013; 62: 159-76.
- Chey WD. The role of food in the functional gastrointestinal disorders: introduction to a manuscript series. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 694-7.

# Evidencia del uso de probióticos en los trastornos funcionales digestivos del niño mayor

Salvador Urquía Cutillas<sup>1</sup>, Manuel Martínez Lázaro<sup>1</sup>, Guillermo Álvarez Calatayud<sup>1</sup>, Belén Cutillas López<sup>2</sup>, Raúl González Mateos<sup>1</sup>, Paula de Pastors Méndez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>2</sup>Centro de Salud Doctor Cirajas. Madrid.

Correspondencia: A. Urquía Cutillas (salva.urquia@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):106-108

## Introducción

Los trastornos funcionales digestivos (TFD) son un grupo de patologías que cursan con alteración en la función gastrointestinal y que sin evidencia de anomalías estructurales o bioquímicas detectables mediante pruebas diagnósticas convencionales. Incluyen condiciones como los cólicos del lactante, el estreñimiento funcional y el dolor abdominal funcional, entre otros. Estos trastornos afectan a la calidad de vida de los pacientes y representan un desafío terapéutico importante que puede provocar una sensación de impotencia y desamparo por parte de los pacientes al no disponer de tratamientos farmacológicos eficaces.

Debemos recordar que el diagnóstico de los TFD se rige por los criterios Roma IV validados internacionalmente y que implican la valoración por un médico que descarte otras causas que justifiquen dicha sintomatología.

En los últimos años, el interés científico en el uso de probióticos para la modulación de la microbiota intestinal y su posible impacto en los TFD ha crecido considerablemente. Los probióticos se definen, según la FAO y la OMS, como microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped. El objetivo de este artículo es revisar la evidencia científica disponible sobre el uso de probióticos en tres TFD específicos: los cólicos del lactante, el estreñimiento funcional y el dolor abdominal funcional.

## Trastornos funcionales digestivos y su relación con la microbiota

La microbiota intestinal desempeña un papel clave en la salud gastrointestinal, contribuyendo a la digestión, la modulación del sistema inmunológico y la protección contra patógenos. Las alteraciones en la composición o función de la microbiota, conocidas como disbiosis, se han asociado con el desarrollo de TFD. La modulación de la microbiota mediante probióticos es una estrategia prometedora para abordar estas condiciones, que cada vez cuenta con más estudios científicos que la respaldan.

No todos los trastornos funcionales digestivos tienen evidencia de mejorar con el uso de probióticos. Ni todos los probióticos tienen la misma evidencia para un mismo TFD, por ello, a continuación, se va a analizar de forma minuciosa los TFD donde sí hay evidencia del uso de probióticos. E intentar analizar los diferentes estudios y guías clínicas que avalan el uso de probióticos para estas enfermedades.

## Estreñimiento funcional

El estreñimiento funcional (criterios Roma H3a) es uno de los trastornos digestivos más frecuentes en pediatría y se caracteriza por una defecación infrecuente o dolorosa sin que existan anomalías orgánicas subyacentes. Este problema suele estar relacionado con el hábito de retener las heces voluntariamente, generalmente como resultado de experiencias

previas de defecación dolorosa. Este comportamiento lleva a una mayor absorción de agua en el colon, lo que endurece las heces y perpetúa un círculo vicioso.

Para establecer el diagnóstico, los síntomas deben haber ocurrido al menos una vez por semana durante un mes. Los niños con estreñimiento funcional suelen presentar defecaciones poco frecuentes (menos de dos veces por semana) y pueden experimentar episodios de incontinencia fecal. Es común que retengan las heces de forma voluntaria, lo que contribuye a la formación de masas fecales duras que pueden causar dolor al evacuarlas. También es característico la presencia de deposiciones voluminosas.

El diagnóstico generalmente puede realizarse basándose en la historia clínica y la exploración física, sin necesidad de realizar pruebas complementarias, salvo que existan signos de alarma como pérdida de peso, estancamiento ponderal o síntomas sistémicos. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida del niño.

El manejo terapéutico comienza con la educación a los cuidadores, explicándoles que el estreñimiento es un problema común y no peligroso, y que, con las medidas adecuadas, puede resolverse. Una parte fundamental del tratamiento es el uso de laxantes que ayudan a ablandar las heces y facilitan una defecación sin dolor. Además, es importante establecer una rutina para ir al baño, preferiblemente después de las comidas, y utilizar refuerzos positivos para motivar al niño.

Los probióticos en esta patología actúan principalmente regulando la motilidad intestinal y, mediante la modulación de la microbiota, favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas que participan en el mantenimiento de un ecosistema intestinal saludable.

Diversos estudios han evaluado el papel de los probióticos en el manejo del estreñimiento funcional tanto en niños como en adultos. En relación a *L. reuteri*, existen dos ensayos clínicos aleatorizados, uno en adultos y otro en población pediátrica, en los que se ha demostrado que su administración mejora la frecuencia de las deposiciones y la consistencia de las heces. Otros estudios únicamente en adultos demuestran la eficacia de probióticos combinados de cepas distintas.

## Dolor abdominal funcional

El síndrome de intestino irritable (SII) y el dolor abdominal funcional no especificado forman parte de los trastornos de dolor abdominal funcional (criterios Roma H2), un conjunto de condiciones caracterizadas por dolor abdominal recurrente o persistente que no puede explicarse por anomalías estructurales o bioquímicas tras una evaluación médica adecuada. Estas afecciones reflejan una disfunción en el eje cerebro-intestino y suelen estar influidas por factores biopsicosociales.

En el caso del síndrome de intestino irritable, el dolor abdominal debe presentarse al menos cuatro días al mes

durante los dos meses previos al diagnóstico y asociarse con cambios en la frecuencia o la forma de las deposiciones, o estar relacionado con la defecación. Este dolor no desaparece con la resolución del estreñimiento, si este está presente. Dependiendo de las características predominantes, el SII puede clasificarse en distintos subtipos: con diarrea, con estreñimiento, mixto o no especificado.

Por otro lado, el dolor abdominal funcional no especificado se diagnostica cuando el dolor abdominal episódico o continuo ocurre al menos cuatro veces al mes durante los dos meses previos al diagnóstico, pero no cumple con los criterios de otros trastornos, como el SII, la dispepsia funcional o la migraña abdominal. Este dolor no está vinculado exclusivamente a eventos fisiológicos como la ingesta o la menstruación. En muchos casos, el estrés y las emociones desempeñan un papel importante en la percepción del dolor, por lo que es esencial trabajar tanto con el niño como con su entorno familiar para reducir la carga emocional que este problema puede generar. El enfoque terapéutico principal es el manejo multidimensional que permita al niño recuperar su funcionalidad habitual.

En estos trastornos es donde los probióticos han demostrado mayor beneficio, y donde tienen mayor evidencia. Actúan regulando la barrera intestinal, y mejoran la integridad de las uniones estrechas entre los enterocitos, reduciendo la permeabilidad intestinal asociada al dolor modulando la hipersensibilidad visceral. Por lo tanto, el dolor abdominal funcional constituye uno de los paradigmas del uso de probióticos. Sin embargo, no todos los probióticos tienen el mismo nivel de evidencia.

En 2018 una revisión sistemática del uso de probióticos en pediatría determinó que únicamente el *L. rhamnosus* GG era el único con evidencia suficiente para la mejoría de los síntomas asociados a trastornos funcionales digestivos.

En la bibliografía encontramos también encontramos un metaanálisis de 2020 que incluye 9 ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de *L. reuteri* DSM 17938 en población pediátrica con dolor abdominal funcional concluyó que esta cepa reduce de forma modesta pero significativa la intensidad del dolor abdominal funcional sin afectar a la duración ni a la frecuencia de los episodios.

Otro estudio *Lactobacillus lactis* en 2016, un ensayo clínico aleatorizado en edad pediátrica, sugiere la utilidad de este probiótico en el dolor abdominal funcional. Tanto en la mejora de la intensidad como en la duración de los síntomas.

Finalmente, en cuanto a las recomendaciones actuales de las sociedades científicas para el uso de probióticos, la ESPGHAN hace una recomendación débil, con grado de evidencia moderado, tanto en el uso de *L. rhamnosus* GG como en el uso de *L. reuteri* DSM 17938 para el tratamiento del dolor abdominal funcional.

Debemos destacar que además del uso de la cepa correcta, la duración del tratamiento y la dosis son factores cruciales

en la efectividad. Otros estudios han demostrado que tratamientos de al menos 4 semanas de tratamiento son necesarios para observar beneficios clínicamente relevantes.

Por lo tanto, podemos concluir que estas dos cepas de probióticos tienen utilidad clínica para el manejo del dolor abdominal funcional. Aunque posiblemente otras cepas también fueran de utilidad, carecen de suficiente evidencia científica actualmente que avale su uso clínico. Aunque la mejor estrategia es un abordaje multidisciplinar, los probióticos son una herramienta más que puede ser incorporada en la práctica clínica de la medicina basada en la evidencia, para complementar el tratamiento a estos pacientes.

## Conclusiones

1. Los probióticos representan una herramienta prometedora para el manejo de ciertos TFD. Su eficacia depende de la cepa, la dosis y la duración del tratamiento.
2. Para el estreñimiento funcional, cepas como *Lactobacillus reuteri* han demostrado eficacia en el tratamiento, mejorando la motilidad intestinal y la consistencia de las heces.
3. El dolor abdominal funcional tiene el mayor respaldo científico para el uso de probióticos, con beneficios demostrados para *L. rhamonossus* GG y *L. reuteri* DSM 17938.
4. Es fundamental individualizar el tratamiento y basar la recomendación en evidencia científica sólida. En este sentido son necesarios más estudios que consigan estandarizar el tipo de cepa, con dosis y duración, que consiga los mejores resultados clínicos.

## Bibliografía

- Documento consenso del uso de probióticos. SEFAC-SEPyP; 2018.
- Ruiz-Sánchez C, Escudero-López B, Fernández-Pachón MS. Evaluación de la eficacia de los probióticos como tratamiento en el síndrome del intestino irritable. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 2024.
- Álvarez Calatayud G. Probiotics in Pediatrics. *Canarias Pediátrica*. 2021.
- Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 2010; 157(4): 598-602.
- Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, D'Angelo G, Di Rienzo TA, Bibbò S, et al. The effect of lactobacillus reuteri supplementation in adults with chronic functional constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014; 23(4): 387-91.
- Wegh CAM, Benninga MA, Tabbers MM. Effectiveness of probiotics in children with functional abdominal pain disorders and functional constipation: A systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2018; 52 Suppl 1: S10-S26.
- Trivić I, Niseteo T, Jadrešin O, Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children-systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(2): 339-51.

# Eficacia del empleo de la cepa *Bifidobacterium longum* 35624 en el síndrome de intestino irritable en la infancia

Raúl González Mateos, Juan José Escalonilla García, Emilia Rubio Atienza, Daniel Martín de Diego

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia: R. González Mateos (raulgonzalezmateos@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):109-112

## Introducción

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional común en adultos y niños, caracterizado por dolor abdominal recurrente y cambios en los hábitos intestinales, como diarrea, estreñimiento, o mixto. El trastorno afecta entre el 4% y el 22% de los niños en todo el mundo, dependiendo de la población y los criterios diagnósticos utilizados, como los criterios de Roma III o IV<sup>(1,2)</sup>.

En los niños, el impacto del SII no se limita a los síntomas físicos, sino que también afecta negativamente la calidad de vida, el rendimiento académico y las interacciones sociales.

Estudios recientes han destacado el papel del eje intestino-cerebro y la microbiota intestinal en el desarrollo y mantenimiento del SII.

Terapias emergentes como los probióticos, entre los que se encuentra la cepa *Bifidobacterium longum* 35624, han mostrado resultados prometedores debido a sus propiedades moduladoras de la microbiota intestinal y del sistema inmunológico que se reflejan en una mejoría clínica a nivel multisistémico<sup>(3,4)</sup>. Este artículo revisa la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de esta cepa en el tratamiento del SII en niños y adolescente, explorando estudios clínicos recientes, mecanismos de acción y comparación con otras terapias.

## Biología y taxonomía del *Bifidobacterium longum* 35624

Pertenece al género de las bifidobacterias, las cuales son bacterias gram-positivas anaeróbicas frecuentemente aisladas en la flora comensal digestiva.

Recientemente, en el año 2016, se ha reclasificado taxonómicamente. Reclasificado de *B. infantis* 35624 a *B. longum subsp. longum* 35624 debido a un análisis genómico más exhaustivo que permitió asignar correctamente su filiación taxonómica. En esencia, este cambio no afecta a sus propiedades probióticas debido a que estas están determinadas por las características genéticas y funcionales de la cepa, no por su clasificación taxonómica<sup>(5)</sup>.

## Diferencias en la microbiota intestinal entre pacientes con SII e individuos sanos

Un elemento fundamental para la comprensión del SII es el desequilibrio de la microbiota intestinal que se observa en los pacientes al compararlos con los individuos sanos. Estudios recientes han identificado firmas microbianas específicas asociadas con la gravedad de los síntomas del SII. En particular a menudo presentan una diversidad bacteriana reducida, así como una menor presencia de bacterias consideradas sanas<sup>(6)</sup>.

### **Función alterada de la microbiota**

Se ha observado que géneros, consideradas beneficiosas, como *Prevotella*, Lactobacilos, *Collinsella* o Bifidobacterias son más comunes en sujetos sanos. Por el contrario, otros géneros como Bacteroides, anaerobios y otras enterobacterias predominan en pacientes con síntomas severos de SII. Además, se ha identificado que la severidad del SII se ha relacionado negativamente con la riqueza microbiana y la presencia de metanógenos<sup>(6,7)</sup>. Observamos como la administración de probióticos de cepas que impresionan de menos frecuentes en pacientes con alteraciones funcionales digestivas son las que han demostrado más beneficios o son más prometedoras.

### **Relación con la inflamación**

La disbiosis de los pacientes con SII también presenta un desequilibrio en la producción de metabolitos esenciales, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos compuestos tienen propiedades antiinflamatorias que ayudan a mantener la integridad de la barrera intestinal. La producción reducida de AGCC puede exacerbar la inflamación de bajo grado observada en el SII, lo que contribuye a los síntomas persistentes. Este ambiente inflamatorio se puede modular restableciendo una microbiota equilibrada, lo que resalta el potencial terapéutico de cepas probióticas como *Bifidobacterium longum* 35624<sup>(2)</sup>.

### **Mecanismo de acción**

Se ha demostrado que *Bifidobacterium longum* 35624 modula la inflamación intestinal al equilibrar la producción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Además, su uso mejora la permeabilidad intestinal y promueve un ambiente bacteriano equilibrado, reduciendo así la disbiosis característica del SII<sup>(8)</sup>.

### **Regulación del eje intestino-cerebro**

El eje intestino-cerebro juega un papel importante en el síndrome del intestino irritable, regulando la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal. *Bifidobacterium longum* 35624 ayuda a estabilizar este eje ya que hay evidencia, en ratones, de que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de triptófano, el precursor de la serotonina<sup>(9)</sup>. Este efecto resulta en una mejoría de la sintomatología visceral, y con ello, con una mejor respuesta al dolor que ocasiona una mejoría en la calidad de vida de los pacientes en otras dimensiones más psicológicas (disforia, imagen corporal, relaciones sociales...) <sup>(9,10)</sup>.

### **Interacción con la microbiota intestinal**

Estudios han demostrado que *Bifidobacteria longum* 35624 promueve el crecimiento, no solo del propio probiótico administrado, sino también de bacterias comensales beneficiosas. Se ha objetivado aumento estadísticamente sig-

nificativo en niveles fecales de *Clostridium coccooides* y *Eubacterium rectale* en pacientes con SII durante la suplementación de probióticos. No obstante estos incrementos tienden a volver a la línea de base tras interrumpir el tratamiento [8]. Este equilibrio bacteriano no solo mejora los síntomas digestivos, sino que también mejora el sistema inmunológico local y sistémico<sup>(4,8)</sup>.

### **Efectos antiinflamatorios**

También se ha demostrado que *Bifidobacteria longum* 35624 reduce marcadores proinflamatorios como IL-12 y regula factores antiinflamatorios como IL-10, manteniendo un equilibrio similar a la de la población sana. El equilibrio entre IL-10 e IL-12 es crucial para mantener una respuesta inmunitaria eficaz sin causar inflamación excesiva<sup>(4)</sup>. La capacidad de reducir la inflamación de bajo grado asociada con el SII contribuye significativamente a la reducción de síntomas como el dolor abdominal y la hinchazón<sup>(3,4)</sup>.

Al intentar replicar estos resultados en poblaciones con dolor y distensión abdominal pero que no cumplan criterios de SII no se ha conseguido demostrar unas diferencias significativa. Aunque sí que se experimentan una mejoría del dolor y la distensión abdominales, el dolor no es significativamente diferente a la producida con el placebo<sup>(11)</sup>. Esto, refuerza el posible efecto inmunomodulador que puede tener la cepa en pacientes con SII.

### **Duración y dosis óptimas**

Los estudios demuestran que el tratamiento durante al menos 12 semanas con una dosis diaria de  $1 \times 10^9$  UFC es eficaz para reducir los síntomas del SII en comparación con la duración estándar realizada en otros estudios de 4 y 8 semanas en pacientes con SII moderado a severo<sup>(12)</sup>. Sin embargo, las investigaciones futuras deberían explorar la posibilidad de una dosificación individualizada en función de la gravedad de los síntomas y la composición bacteriana inicial.

### **Evidencia clínica en población pediátrica**

#### **Estudios clínicos en niños**

Por el momento, solo hay un estudio reciente que evalúe los efectos de *Bifidobacterium longum* 35624 en niños. Este estudio incluye 64 niños con SII de entre 8 y 18 años. Después de 12 semanas de tratamiento, los participantes mostraron una mejora significativa de los síntomas. Esta mejora pudo verse objetivada presentando un menor dolor y distensión abdominal, usando un sistema adaptado de puntuación de la gravedad del SII. Del mismo modo, experimentaron una mejoría en la consistencia de las heces. Estos cambios se asociaron con mejores puntuaciones de calidad de vida según las escalas IBS-SSS y QPGS. Los beneficios disminuyeron tras la interrupción del tratamiento. Se concluyó que el probiótico es efectivo

en el manejo del SII en esta población, aunque se necesitan estudios adicionales<sup>(1)</sup>. Hay otros estudios en desarrollo que buscan confirmar estos hallazgos, pero de momento no disponemos de resultados.

Un metaanálisis adicional estudió el uso de la terapia adyuvante probiótica para el síndrome del intestino irritable en niños. Este estudio, fue realizado previamente de que se realizase ninguna investigación de *Bifidobacterium longum* 35624 en población pediátrica, aun así, confirmó la eficacia de los probióticos en niños con SII. Destacando una reducción significativa del dolor abdominal, la frecuencia de los ataques y aumento de la tasa de éxito del tratamiento del dolor abdominal entre otros parámetros estudiados. Sin embargo, no se pudo encontrar que aumentar la ingesta diaria de probióticos redujera el dolor abdominal en mayor medida<sup>(2)</sup>.

Todo esto, resalta el potencial impacto positivo de los probióticos en la salud general de las familias involucradas.

### En comparación con otros probióticos

Hay evidencia que respalda la eficacia de administración de probióticos como *Lactobacillus rhamnosus GG* o *Lactobacillus reuteri DSM 17938* para el tratamiento del SII en población infantil. Incluso la ESPGHAN, con evidencia moderada y grado de recomendación leve, considera la administración de estos probióticos para reducir la intensidad y frecuencia de dolor abdominal en niños con SII<sup>(13)</sup>. Otras, como *Lactobacillus plantarum* o *Pediococcus acidilactici* han demostrado ser eficaces, especialmente al ser estudiadas en combinación con otros fármacos espasmolíticos<sup>(14)</sup>.

Otras cepas estudiadas, como *Bacillus clausii*, no han conseguido demostrar su eficacia con respecto al placebo, aunque sí que ha presentado mejoría y alivio de los síntomas<sup>(6)</sup>.

Aun así, hay pocos estudios que comparen la acción de otras cepas probióticas en niños y adolescentes con SII. En otras cepas se han objetivado hallazgos contradictorios sobre sus potenciales efectos sobre la gravedad de los síntomas gastrointestinales y, en las que hay efectividad demostrada, no todos los pacientes han respondido al tratamiento. Es por eso que es interesante conocer las diferencias entre cada probiótico y conocer que nos puede aportar cada uno para poder individualizar el tratamiento lo máximo posible.

A diferencia de otros probióticos, *Bifidobacterium longum* 35624 parece proporcionar una evidencia persistente en diferentes estudios realizados. Aunque estos probióticos fueron bien tolerados, el impacto clínico de *B. longum* 35624 está respaldado por evidencia, incluida su eficacia sostenida después de un tratamiento prolongado, incluso después de suspender el tratamiento, abriendo puertas a un posible “efecto post-probiótico” que refuerza el pensamiento de los posibles beneficios inmunomoduladores que ofrece este tratamiento<sup>(12)</sup>.

### Impacto en la calidad de vida

La población pediátrica presenta unas condiciones clínicas que justifican su investigación específica. Entre otras razones, presentan una superposición de enfermedades entre el SII y otros trastornos funcionales que, no solo se presentan como síntomas físicos, sino que afectan a nivel psicológico y social, ocasionando una pérdida en la calidad de vida de los pacientes. En niños y adolescentes se ha estudiado que las mejoras en los síntomas de SII se traducen en un menor impacto en la vida diaria y una mejoría en la calidad de vida. Esto incluye una mayor satisfacción del hábito intestinal y una mejor perspectiva de los niños y de los padres<sup>(1)</sup>.

### Seguridad y tolerancia

Se ha demostrado que el uso de *Bifidobacterium longum* 35624 es seguro en estudios pediátricos y ensayos clínicos en adultos. No se han informado efectos secundarios graves y el uso a largo plazo se tolera bien sin encontrar una prevalencia mayor de efectos adversos en comparación con el grupo de placebo. Tampoco se han registrado cambios significativos en los estudios realizados, a nivel bioquímico, después de terminar la pauta de administración de probiótico<sup>(1,3,4,11)</sup>. La naturaleza temporal de la colonización gastrointestinal resalta la necesidad de un uso continuo para mantener sus beneficios, su perfil de seguridad lo hace adecuado para su uso en poblaciones vulnerables, como niños o con afecciones médicas comórbidas como otros trastornos funcionales<sup>(1,12)</sup>.

### Conclusión y perspectivas futuras

La incorporación de *Bifidobacterium longum* 35624 puede ser una solución efectiva para tratar SII en niños y adolescentes, brindando una perspectiva alentadora para combatir esta afección. Su habilidad exclusiva para regular las reacciones inflamatorias del cuerpo, reducir de forma notable los malestares digestivos relacionados con el SII y restablecer la armonía del microbioma intestinal lo posiciona como una alternativa terapéutica innovadora. Adicionalmente, su sólido respaldo en investigaciones médicas y su aceptación en niños hacen que sea una opción válida incluso, potencialmente, para terapias extensas y recurrentes. Este método novedoso no solo optimiza el funcionamiento del sistema digestivo, sino que también promueve la salud integral de los pacientes, brindando una solución efectiva a largo plazo. A pesar de los resultados prometedores hasta ahora, es vital que los estudios próximos indaguen en varios aspectos para aumentar al máximo el efecto terapéutico. Es esencial descubrir las cantidades ideales para distintos grupos de personas y entender con mayor profundidad los procesos biológicos que respaldan su eficacia. Es importante investigar de qué manera este probiótico impacta en los distintos tipos de SII, teniendo en cuenta las variaciones entre los pacientes y las particularidades de cada forma de

la enfermedad. También, es crucial analizar cómo interactúa *Bifidobacterium longum* 35624 con diferentes tratamientos complementarios, como modificaciones precisas en la dieta, técnicas psicológicas focalizadas y alternativas de cambio en el estilo de vida. Estos estudios pueden expandir las opciones de tratamiento y adaptar de manera más específica las terapias para los niños enfermos.

La inclusión de microorganismos beneficiosos, como el *Bifidobacterium longum* 35624, en las recomendaciones sobre cómo tratar el SII podría cambiar radicalmente la forma en que se trata esta condición en los niños, proporcionando una solución más saludable y eficaz. Este concepto ofrecería un gran alivio de los signos de manera segura y prolongada, además de poder incrementar notablemente el bienestar de los niños enfermos y sus familias. Al incluir tácticas de mejora de la flora intestinal en los tratamientos usuales, se podría lograr progresos significativos en el manejo del SII, marcando un cambio revolucionario en la forma en que se trata esta condición crónica y complicada.

## Bibliografía

- Cruchet Muñoz S, Verbeke Palma S, Lera Marqués L, Espinosa Pizarro MN, Malig Mechasqui J, Sorensen K. Effects of *Bifidobacterium longum* 35624 in children and adolescents with irritable bowel syndrome. *Nutrients*. 2024; 16(12): 1967.
- Xu HL, Zou LL, Chen MB, Wang H, Shen WM, Zheng QH, Cui WY. Efficacy of probiotic adjuvant therapy for irritable bowel syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16(8): e0255160.
- Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(7): 1581-90.
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005; 128(3): 541-51.
- Altmann F, Kosma P, O'Callaghan A, Leahy S, Bottacini F, Molloy E, et al. Genome analysis and characterisation of the exopolysaccharide produced by *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624™. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0162983.
- Vázquez-Frias R, Consuelo-Sánchez A, Acosta-Rodríguez-Bueno CP, Blanco-Montero A, Robles DC, Cohen V, et al. Efficacy and safety of the adjuvant use of probiotic *Bacillus clausii* strains in pediatric irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatr Drugs*. 2023; 25(1): 115-126.
- Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017; 152(1): 111-123.e8.
- Charbonneau D, Gibb RD, Quigley EM. Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes*. 2013; 4(3): 201-11.
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*. 2008; 43(2): 164-74.
- Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol*. 2023; 29(26): 4120-35.
- Ringel-Kulka T, McRorie J, Ringel Y. Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the benefit of the probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in *Non-Patients With Symptoms of Abdominal Discomfort and Bloating*. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(1): 145-51.
- Solovyeva OI, Nekrasova AS, Topalova IG, Ponomarenko VA, Tsurtsumiia DB, Ilyashevich IG. Long-term probiotic administration for irritable bowel syndrome: a legal need. *Ter Arkh*. 2023; 95(8): 679-85.
- 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.
- Barraza-Ortiz DA, Pérez-López N, Medina-López VM, Minero-Alfaro JI, Zamarripa-Dorsey F, Fernández-Martínez NDC, et al. Combination of a probiotic and an antispasmodic increases quality of life and reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome: A pilot study. *Dig Dis*. 2021; 39(3): 294-300.

# Eje enterocutáneo. Evidencia científica en microbiota y uso de probióticos en Dermatología

Vicente Navarro López<sup>1</sup>, Pedro Sánchez Pellicer<sup>1</sup>, Cristina Eguren<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación MiBioPath. Facultad de Medicina. Universidad Católica San Antonio Murcia (UCAM).

<sup>2</sup>Clinica Dermatológica y Estética Eguren. Madrid.

Correspondencia: V. Navarro López (vicente.navarro@bioithas.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):113-117

El propósito de este Taller de microbiota en Dermatología es el formar en la temática de la relación entre microbiota intestinal y la Dermatología. El taller va dirigido a los profesionales sanitarios, desde el mundo de la farmacología hasta el especialista en Dermatología pasando por aquellos profesionales de alguna forma vinculados a Unidades Clínicas de Dermatología. En la primera de las charlas del taller se pretende revisar el concepto eje enterocutáneo y todos los potenciales mecanismos relacionados con la microbiota por los que estas enfermedades aparecen y se perpetúan en el tiempo.

En un segundo bloque del taller se revisarán brevemente una serie de artículos publicados en los últimos años por nuestro grupo de investigación vinculado a la cátedra de microbiota humana de la universidad católica de Murcia y a FISABIO. Estos trabajos se realizaron en pacientes con psoriasis, dermatitis atópica y alopecia areata.

En un último bloque se desarrollará con detalle el último ensayo clínico realizado por nuestro grupo en casos de acné. El resumen de cada uno de estos estudios se detalla a continuación.

## Psoriasis

1. Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Such J, Francés R, Horga de la Parte J, et al. Identification of bacterial DNA in the peripheral blood of patients with active psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2015; 151(6): 670-1.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria autoinmune sistémica que comparte algunos aspectos inmunológicos con

otras enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Crohn. Se ha demostrado que los fragmentos de ADN bacteriano (bactDNA) inducen una respuesta inmunológica sistémica en la enfermedad de Crohn y en otros contextos. Aunque los resultados de la mayoría de los cultivos bacterianos en sangre son negativos en pacientes con psoriasis, se planteó la hipótesis de que la presencia de bactDNA en la sangre podría actuar como un desencadenante molecular en los brotes de la enfermedad e inducir una respuesta inflamatoria sistémica en estos pacientes.

**Métodos.** Este estudio incluyó pacientes que presentaron un nuevo brote de psoriasis, y un grupo de participantes controles emparejados por sexo y edad sin psoriasis. Los criterios de exclusión incluyeron el uso de corticosteroides sistémicos, metotrexato, ciclosporina o medicamentos anti-factor de necrosis tumoral en los 3 meses previos, el uso de antibióticos en las 2 semanas anteriores y el diagnóstico concomitante de cirrosis, enfermedad intestinal inflamatoria o signos de infección bacteriana. En el momento de la inclusión, los pacientes fueron clasificados en psoriasis grave, grave a moderada, moderada o leve, de acuerdo con el *Psoriasis Area Severity Index* internacional. Se tomó una muestra de sangre periférica de todos los participantes, que fue analizada para obtener valores de laboratorio bioquímicos rutinarios, así como los niveles de interleucinas (IL) 1 $\beta$ , IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral e interferón  $\gamma$ . Se inoculó una alícuota de sangre bajo condiciones asépticas en tubos Vacutainer SST II estériles (BD Diagnostics) para detectar e identificar bactDNA en la sangre, tal como se describió anteriormente. Las estadísticas se realizaron con SPSS, versión 22 (IBM).

El cociente de probabilidades (OR) y los intervalos de confianza (IC) al 95% se determinaron como una medida del tamaño del efecto. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . En cuanto a los resultados, se incluyeron un total de 54 pacientes con psoriasis y 27 controles en el estudio. El bactDNA en sangre estuvo presente en 16 pacientes con psoriasis, todos con el fenotipo de psoriasis en placa (16 de 45 [35,5%]), mientras que 6 pacientes con psoriasis en gotas, 3 con psoriasis inversa y los 27 controles no presentaron bactDNA en sangre.

Se observó una mayor proporción de hallazgos de bactDNA en sangre en los pacientes con psoriasis en placa en comparación con los pacientes con otros fenotipos de psoriasis (35,5% vs 0%;  $p < 0,05$ ). La edad del paciente al momento del diagnóstico de psoriasis y los años desde el primer episodio mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin bactDNA en la sangre. La respuesta inflamatoria sistémica fue significativamente más alta en los pacientes con bactDNA en comparación con otros pacientes y controles

En los pacientes con psoriasis, el bactDNA se asoció con niveles elevados de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral e interferón  $\gamma$ . El bactDNA induce una respuesta inmune potente al unirse al receptor tipo Toll 9 en las células inmunitarias. Los niveles de citoquinas en los pacientes con psoriasis y bactDNA en sangre fueron significativamente más altos que los de los pacientes con psoriasis sin evidencia de bactDNA. Además, la presencia de bactDNA fue más evidente en los pacientes con una mayor duración de la enfermedad y en aquellos cuyo inicio fue a una edad más temprana.

La secuenciación reveló que *E. coli* fue la fuente más prevalente de bactDNA (9 de 16 aislamientos). El origen de los fragmentos genómicos de las otras especies bacterianas también correspondió al tipo de flora que comúnmente se encuentra en el lumen intestinal. Por lo tanto, el bactDNA detectado en nuestros pacientes con psoriasis puede tener su origen en el lumen intestinal. Apoya esta hipótesis el hecho de que ya se ha informado que la permeabilidad intestinal está aumentada en pacientes con psoriasis. Estos datos sugieren un papel de la translocación de bactDNA en la psoriasis en placa activa.

2. Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Climent E, Carrión-Gutiérrez M, Guerrero M, Pérez-Orquín JM, et al. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 3812.

En los últimos 5-10 años se ha evidenciado la relevancia del microbioma en diversas enfermedades intestinales. Hallazgos recientes indican el efecto del microbioma intestinal en ciertas enfermedades dermatológicas como la dermatitis atópica. Sin embargo, los datos sobre otras enfermedades

de la piel, como la psoriasis, son limitados. Este es el primer intento de analizar la composición del microbioma intestinal en pacientes con psoriasis mediante un estudio prospectivo, que incluye un grupo de pacientes con psoriasis en placa, analizando su microbioma intestinal y la relación entre su composición y la translocación bacteriana. El microbioma de una cohorte de 52 pacientes con psoriasis (puntaje PASI  $\geq 6$ ) se obtuvo mediante secuenciación masiva del gen *16S rRNA* con la plataforma MiSeq (Illumina Inc., San Diego), con un promedio de 85.000 secuencias por muestra. El estudio del microbioma intestinal y los enterotipos revela por primera vez un "microbioma intestinal core psoriásico" específico, que difiere claramente del presente en la población sana. Además, los pacientes con psoriasis clasificados en el enterotipo 2 tendieron a experimentar translocación bacteriana más frecuente y un estado inflamatorio más elevado (71%) en comparación con los pacientes con otros enterotipos (16% para el enterotipo 1 y 21% para el enterotipo 3).

3. Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Ramírez-Bosca A, Ruzafa-Costas B, Núñez-Delegido E, Carrión-Gutiérrez MA, et al. Efficacy and safety of oral administration of a mixture of probiotic strains in patients with psoriasis: A randomized controlled clinical trial. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(12):1078-1084.

El objetivo de este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas fue determinar la eficacia y seguridad de una mezcla probiótica en la reducción de la severidad de la psoriasis. Noventa adultos de 18 a 70 años con psoriasis en placas fueron asignados aleatoriamente a los grupos probiótico y placebo. A las 12 semanas de seguimiento, el 66,7% de los pacientes en el grupo probiótico y el 41,9% en el grupo placebo mostraron una reducción de hasta un 75% en el PASI ( $p < 0,05$ ). Se observó una diferencia clínicamente relevante en el *Physician Global Assessment Index*: el 48,9% de los pacientes en el grupo probiótico alcanzaron un puntaje de 0 o 1, en comparación con el 30,2% en el grupo placebo. Los resultados del seguimiento realizado 6 meses después del final del estudio mostraron un menor riesgo de recaída tras la ingesta de la mezcla probiótica. El análisis de la microbiota intestinal confirmó la eficacia del probiótico en la modulación de la composición del microbioma.

## Dermatitis atópica

4. Navarro-López V, Ramírez-Bosca A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis: A randomized clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2018; 154(1): 37-43.

El objetivo del trabajo fue determinar si una mezcla de probióticos orales es segura y efectiva en el tratamiento de los síntomas de la dermatitis atópica (DA) y evaluar su influencia en el uso de esteroides tópicos en una población joven. Se trata de un ensayo de intervención aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas, llevado a cabo de marzo a junio de 2016. Participaron niños de 4 a 17 años con dermatitis atópica moderada. Los grupos fueron estratificados y aleatorizados por bloques según sexo, edad y edad de inicio. Se excluyeron pacientes que hubieran utilizado medicamentos inmunosupresores sistémicos en los últimos 3 meses, antibióticos en las 2 semanas previas o que presentaran diagnóstico concomitante de enfermedad inflamatoria intestinal o signos de infección bacteriana. Durante 12 semanas se administró a los voluntarios en el estudio una cápsula que contenía el probiótico liofilizado con un total de  $10^9$  unidades formadoras de colonias de las cepas *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *B. longum* CECT 7347 y *Lactobacillus casei* CECT 9104, o un placebo (cápsulas de maltodextrina únicamente). Participaron 50 niños (26 [50%] niñas; edad media [DE], 9,2 [3,7] años). Después de 12 semanas de seguimiento, la reducción media en el índice SCORAD en el grupo probiótico fue 19,2 puntos mayor que en el grupo control (diferencia media, -19,2; IC del 95%, -15,0 a -23,4). En términos relativos, se observó un cambio del -83% (IC del 95%, -95% a -70%) en el grupo probiótico y del -24% (IC del 95%, -36% a -11%) en el grupo placebo ( $P < 0,001$ ). También se registró una reducción significativa en el uso de esteroides tópicos para tratar brotes en el grupo probiótico (161 de 2.084 días-paciente [7,7%]) comparado con el grupo control (220 de 2.032 días-paciente [10,8%]; razón de momios, 0,63; IC del 95%, 0,51 a 0,78). Como conclusiones, la mezcla de probióticos fue efectiva para reducir el índice SCORAD y el uso de esteroides tópicos en pacientes con dermatitis atópica moderada.

5. Feito-Rodríguez M, Ramírez-Boscà A, Vidal-Asensi S, Fernández-Nieto D, Ros-Cervera G, Alonso-Usero V, et al. Randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of a mixture of probiotic strains on symptom severity and use of corticosteroids in children and adolescents with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2023; 48(5): 495-503.

Este trabajo de investigación se diseñó para evaluar la eficacia clínica de una preparación probiótica y medir el efecto de la intervención en la dosis total de corticosteroides administrada a los sujetos.

**Material y métodos.** Este ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo incluyó a 70 participantes con DA de entre 4 y 17 años. Su objetivo fue evaluar el efecto clínico, en comparación con el placebo, de una mezcla probiótica compuesta por *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium*

*longum* y *Lactobacillus casei*, con un consumo diario total de  $1 \times 10^9$  unidades formadoras de colonias por cápsula durante 12 semanas. Tras la aleatorización y exclusión, 35 pacientes fueron asignados al grupo probiótico y 35 al grupo placebo. Las variables clínicas analizadas incluyeron el índice SCORAD e IGA, el efecto sobre la cantidad de corticosteroides tópicos utilizados y la evaluación de la seguridad.

**Resultados.** El índice SCORAD promedio a las 12 semanas mostró una diferencia estadísticamente significativa de -5,43 (intervalo de confianza del 95%: -10,65 a -0,21) entre el grupo probiótico (SCORAD 13,52) y el grupo placebo (SCORAD 18,96);  $P = 0,04$ . La comparación entre grupos mostró una diferencia estadísticamente significativa en el número de pacientes con mejora en el índice IGA durante la intervención de 12 semanas: 29 de 32 (90,5%) en el grupo probiótico frente a 17 de 30 (56,7%) en el grupo placebo ( $P < 0,002$ ). Al comparar las proporciones de días de uso de corticosteroides y la dosis total (g) de corticosteroides entre el inicio del estudio y el final, no se observaron diferencias significativas, pero entre las semanas 6 y 12 hubo una reducción estadísticamente significativa en el grupo probiótico en ambas variables en comparación con el grupo placebo. El número de eventos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento.

**Conclusiones.** La mezcla probiótica utilizada en este ensayo clínico demostró eficacia en la modificación del índice de actividad de la DA en comparación con el placebo. Además, entre las semanas 6 y 12, tanto el número total de días como la cantidad total de corticosteroides tópicos requeridos por los participantes en el grupo probiótico mostraron una reducción significativa en comparación con el grupo placebo.

6. Climent E, Martínez-Blanch JF, Llobregat L, Ruza-fa-Costas B, Carrión-Gutiérrez MÁ, Ramírez-Boscà A, et al. Changes in gut microbiota correlates with response to treatment with probiotics in patients with atopic dermatitis. A post hoc analysis of a clinical trial. *Microorganisms.* 2021; 9(4): 854.

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente de la piel que tiene un alto impacto en el bienestar de quienes la padecen. A menudo se trata a largo plazo con corticosteroides, los cuales tienen una eficacia limitada y una alta prevalencia de recaídas. Debido a la limitada efectividad de estos tratamientos, se exploran continuamente nuevas estrategias para la recuperación de las lesiones asociadas a la DA. En este artículo, se describen los cambios en el microbioma intestinal observados en un ensayo clínico recientemente publicado que evaluó una formulación probiótica compuesta por *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 y *Lactobacillus casei* CECT 9104 (anteriormente *Lactobacillus casei* CECT 9104), mostrando una mejora significativa en el índice SCORAD en niños de entre 4 y 17 años con DA.

El presente estudio post hoc sobre el microbioma intestinal no encontró cambios significativos en la diversidad (índices de Shannon y Simpson) después del consumo del probiótico. Sin embargo, en el grupo probiótico, los géneros *Bacteroides*, *Ruminococcus* y *Bifidobacterium* aumentaron significativamente sus niveles, mientras que *Faecalibacterium* disminuyó en comparación con el grupo placebo. *Faecalibacterium* mostró la mayor presencia y una correlación positiva significativa con la severidad de la DA (índice SCORAD), mientras que *Abyssivirga*, *Bifidobacterium* y *Lactococcus* presentaron correlaciones inversas.

Los resultados sugieren que el consumo de la formulación probiótica evaluada modula el microbioma intestinal, con cambios significativos en los géneros *Bacteroides* y *Faecalibacterium*. A su vez, la mejora en el índice SCORAD se correlaciona con una disminución en *Faecalibacterium* y un aumento en *Bifidobacterium*, entre otros.

## Alopecia areata

7. Navarro-Belmonte MR, Aguado-García Á, Sánchez-Pellicer P, Núñez-Delegido E, Navarro-Moratalla L, Martínez-Villaescusa M, et al. The effect of an oral probiotic mixture on clinical evolution and the gut and skin microbiome in patients with alopecia areata: A randomized clinical trial. *Cosmetics*. 2024; 11(4): 119.

Dada la naturaleza autoinmune de la alopecia areata (AA) y las propiedades inmunomoduladoras de los probióticos, este ensayo se llevó a cabo para evaluar la eficacia de una mezcla probiótica compuesta por cepas de *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium longum* como tratamiento adyuvante en un grupo de pacientes con AA. El estudio consistió en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración. Se incluyeron 26 pacientes con AA y se analizó su progresión clínica junto con cambios en el microbioma intestinal y de la piel. En el análisis de los datos se constató una mayor proporción de pacientes con AA tratados con la fórmula probiótica con mejoría en comparación con el grupo placebo, según la reducción en el número de placas de AA (56% frente a 30%) y el área afectada del cuero cabelludo (45% frente a 20%). En cuanto a las categorías de “actividad”, “inactividad” y “recuperación”, se observó mejoría en el 55%, 67% y 55% de los pacientes del grupo probiótico, respectivamente, en comparación con el 50%, 40% y 30% en el grupo placebo. No se observaron cambios en el microbioma intestinal durante el período de intervención. En relación con el microbioma cutáneo, se detectaron modificaciones en el grupo probiótico, con reducciones en géneros característicos durante el estudio. Como conclusiones se resalta que se trata del primer ensayo clínico que evalúa la eficacia de un producto probiótico en pacientes con AA. Esta mezcla probiótica parece mejorar la

evolución clínica de los pacientes en un entorno de práctica clínica habitual. Además, el tratamiento probiótico modificó el microbioma cutáneo de las lesiones del cuero cabelludo.

## Acné

8. Eguren C, Navarro-Blasco A, Corral-Forteza M, Reolid-Pérez A, Setó-Torrent N, García-Navarro A, et al. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy of an oral probiotic in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2024; 104: adv33206.

La relevancia de la microbiota intestinal en algunas enfermedades inflamatorias de la piel, incluida el acné vulgar, ha sido evidenciada. Los probióticos podrían desempeñar un papel en la modulación de la microbiota, mejorando el curso clínico de esta enfermedad. Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas, en pacientes de 12 a 30 años con acné vulgar. El producto estudiado consistió en una cápsula que contenía el probiótico *Lacticaseibacillus rhamnosus* (CECT 30031) y la cianobacteria *Arthrospira platensis* (BEA\_IDA\_0074B). Los pacientes que mostraron mejoría en la *Acne Global Severity Scale* fueron 10/34 (29,41%) en el grupo placebo en comparación con 20/40 (50%) en el grupo probiótico ( $p=0,03$ ). Se observó una reducción significativa ( $p=0,03$ ) en el número de lesiones no inflamatorias en el grupo probiótico (-18,60 [-24,38 a -12,82]) frente al grupo placebo (-10,54 [-17,43 a -3,66]). En cuanto al número total de lesiones, se observó una reducción que casi alcanzó significación estadística ( $p=0,06$ ) en el grupo probiótico (-27,94 [-36,35 a -19,53]) en comparación con el grupo placebo (-18,31 [-28,21 a -8,41]). Además, los pacientes que mostraron mejoría según *el Global Acne Grading System* fueron 7/34 (20,58%) en el grupo placebo frente a 17/40 (42,50%) en el grupo probiótico ( $p=0,02$ ). El número de eventos adversos fue similar en ambos grupos. Por tanto, el probiótico utilizado en este estudio fue eficaz y bien tolerado, y debería considerarse como una opción terapéutica para pacientes con acné vulgar.

## Bibliografía

- Navarro-Belmonte MR, Aguado-García Á, Sánchez-Pellicer P, Núñez-Delegido E, Navarro-Moratalla L, Martínez-Villaescusa M, et al. The effect of an oral probiotic mixture on clinical evolution and the gut and skin microbiome in patients with alopecia areata: A randomized clinical trial. *Cosmetics*. 2024; 11(4): 119.
- Eguren C, Navarro-Blasco A, Corral-Forteza M, Reolid-Pérez A, Setó-Torrent N, García-Navarro A, et al. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy of an oral probiotic in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2024; 104: adv33206.
- Rodríguez Baeza D, Bejarano Antonio L, González de Arriba M, Picó-Monllor JA, Cañueto J, Navarro-Lopez V. Cutaneous T-Cell lymphoma and microbiota: Etiopathogenesis and potential new therapeutic targets. *Dermatol Res Pract*. 2024; 2024: 9919225

- Sánchez-Pellicer P, Eguren-Michelena C, García-Gavín J, Llamas-Velasco M, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, et al. Rosacea, microbiome and probiotics: the gut-skin axis. *Front Microbiol.* 2024; 14: 1323644.
- Feito-Rodríguez M, Ramírez-Boscà A, Vidal-Asensi S, Fernández-Nieto D, Ros-Cervera G, Alonso-Usero V, et al. Randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of a mixture of probiotic strains on symptom severity and use of corticosteroids in children and adolescents with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2023; 48(5): 495-503.
- Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Agüera-Santos J, Navarro-López V. How our microbiome influences the pathogenesis of alopecia areata. *Genes (Basel).* 2022; 13(10): 1860.
- Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Agüera-Santos J, Navarro-López V. Acne, microbiome, and probiotics: The gut-skin axis. *Microorganisms.* 2022; 10(7): 1303.
- Navarro-López V, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Sánchez-Pellicer P, Agüera-Santos J, Navarro-Moratalla L. Probiotics in the therapeutic arsenal of dermatologists. *Microorganisms.* 2021; 9(7): 1513.
- Climent E, Martínez-Blanch JF, Llobregat L, Ruzafa-Costas B, Carrión-Gutiérrez MÁ, Ramírez-Boscà A, et al. Changes in gut microbiota correlates with response to treatment with probiotics in patients with atopic dermatitis. A post hoc analysis of a clinical trial. *Microorganisms.* 2021; 9(4): 854.

# Dieta atlántica: microbiota, salud y sostenibilidad

Rosaura Leis<sup>1-4</sup>, Isabel Izquierdo-López<sup>1,2</sup>, Anabel Romero-Agrelo<sup>1,2</sup>, Lucía Rivas-Rodríguez<sup>1,2</sup>, Rocío Vázquez-Cobela<sup>1-4</sup>, Rosaura Picáns Leis<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. <sup>2</sup>Grupo de Investigación C-22 Nutrición Pediátrica. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Santiago de Compostela. <sup>3</sup>Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia. GALINUT. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. <sup>4</sup>Consortio CIBER. Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CiberObn). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Neonatología. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS). RICORS-SAMID-CIBERER. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.

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

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):118-122

## Dieta atlántica

La dieta atlántica es el tipo de alimentación de los países bañados por el Océano Atlántico, con su máximo exponente en Galicia y norte de Portugal, que es lo que se conoce como “la Dieta Atlántica del Sur de Europa” (DASE). Tiene más de 2.000 años de historia, la alimentación en los castros celtas, el imperio romano, el Camino de Santiago y su peregrinación, los pazos gallegos, los conventos benedictinos, la influencia de los alimentos llegados de América y la emigración han ido conformando lo que hoy es nuestra tradición alimentaria, culinaria y gastronómica. Nuestra dieta forma parte de lo que conocemos como “Estilo de vida atlántico”, que ha convertido a nuestra población, entre otros factores, en una de las más longevas y con mayor esperanza y calidad de vida.

Este modelo de dieta refleja la unión perfecta entre la riqueza y la diversidad de los recursos que ofrecen su tierra y su mar, combinada con un enfoque en preparaciones sencillas, exquisitas, de gran calidad y beneficiosas para la salud, promoviendo tanto una alimentación equilibrada como la socialización alrededor de la mesa, convirtiendo su gastronomía en una experiencia saludable y llena de vida<sup>(1)</sup>.

La dieta atlántica destaca por el consumo habitual de alimentos locales, de temporada y mínimamente procesados.

Este patrón alimentario se basa en una amplia variedad de productos de origen vegetal, como verduras, frutas, patatas, pan, castañas, nueces, legumbres y cereales, junto con un abundante consumo de pescados, mariscos, moluscos y crustáceos, así como cantidades moderadas de lácteos, carne de cerdo, vacuno y caza. El aceite de oliva es la grasa principal utilizada en su preparación<sup>(1-3)</sup>. Estos alimentos constituyen una fuente clave de nutrientes esenciales, como vitaminas, minerales y ácidos grasos omega 3, fundamentales para una dieta saludable<sup>(1,2)</sup>.

Pero la dieta atlántica no solo es el “qué”, sino también el “cómo”, con unas buenas técnicas culinarias y favoreciendo el disfrute alrededor de la mesa, compartiendo con familia y amigos. Como muestra de todo ello, la priorización del vapor, el horno, la plancha o el guisado, limitando la fritura, lo que disminuye el aporte de grasa y preserva la composición nutricional de los alimentos, y las más de 200 fiestas gastronómicas que existen actualmente en Galicia. Y además el “cuándo”, que se relaciona con las últimas investigaciones sobre lo que hoy conocemos como “crononutrición”.

El estilo de vida atlántico con el qué, cómo y cuándo de su alimentación, junto a la práctica regular de actividad física, facilitada por la urbanización de nuestra Comunidad en pequeños núcleos rurales de población, se asocia con un

menor riesgo de enfermedades no transmisibles del adulto, enfermedades cardiometabólicas, trastornos neurológicos, dolencias degenerativas, afecciones óseas y ciertos tipos de cáncer<sup>(2,3)</sup>.

En los últimos tiempos han aumentado las publicaciones sobre los efectos positivos en salud de la dieta atlántica. Merece especial mención el “Estudio Galiat 6+7”, el cual es un ensayo clínico nutricional, controlado y aleatorizado, diseñado con enfoque comunitario y centrado en la familia. Se llevó a cabo en el marco de la Atención Primaria, con la participación de empresas locales, instituciones académicas y la comunidad. Realizado en el centro de salud de A Estrada (20.700 habitantes), el trabajo incluyó a 250 familias (720 personas) divididas en dos grupos: intervención (127 familias) y control (123 familias). Durante seis meses, el grupo de intervención recibió educación nutricional, material de apoyo y alimentos característicos de la dieta atlántica. En ambos grupos se realizaron controles clínicos y analíticos al inicio, a los 3 meses y al final de la intervención. Se observó que el grupo que recibió una intervención basada en una dieta tradicional, implementada en un entorno de atención primaria con la colaboración de diversos sectores de la sociedad, incluida la familia, experimentaba mejoras en los patrones dietéticos relacionados con la pérdida de peso<sup>(4)</sup>.

Otra investigación por parte de A. Carballo-Casla, et al., que incluye a 35.917 personas de países del sur, centro, este y oeste de Europa, demuestra que la dieta atlántica se asocia a una reducción de 13,6 años en la mortalidad por todas las causas, enfermedades cardiovasculares y cáncer, con beneficios comparables a otros patrones alimentarios saludables<sup>(2)</sup>.

Debemos destacar que, en las últimas décadas, estamos asistiendo a una disminución en la adherencia de la población a los patrones alimentarios de la dieta atlántica tradicional, especialmente en los niños y adolescentes. Factores como la globalización, la urbanización y el marketing de productos ultraprocesados han influido en la preferencia por comidas rápidas y empaquetadas. Esto no solo pone en riesgo la transmisión de la cultura alimentaria, sino que también impacta negativamente en la salud, con un aumento en la incidencia de obesidad, deficiencias nutricionales y enfermedades crónicas desde edades tempranas. Promover la educación alimentaria y revalorizar la cocina tradicional puede ser clave para revertir esta tendencia.

## Dieta atlántica y microbiota

### Microbiota

La microbiota es el conjunto de microorganismos que habitan en nuestro cuerpo y que, según su comportamiento, pueden clasificarse como comensales, mutualistas o patógenos<sup>(5)</sup>.

El filo bacteriano más abundante en el cuerpo humano, *Firmicutes*, incluye las clases *Bacilli* y *Clostridia*, que abarcan bacterias comensales y beneficiosas como *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Faecalibacterium*. No obstante, también está presente el filo *Proteobacteria*, que comprende las clases *Gammaproteobacteria* y *Betaproteobacteria*, las cuales incluyen una amplia variedad de posibles patógenos, entre ellos *Escherichia* y *Pseudomonas*<sup>(7)</sup>.

El ser humano coexiste con una gran cantidad de microorganismos, especialmente en el intestino. La microbiota intestinal está compuesta por alrededor de  $10^{14}$  bacterias de 400 especies, lo que supone un peso total de entre 300 y 600 g. Debemos tener presente que el estómago y el intestino delgado contienen pocas bacterias, más del 95% se localiza en el colon<sup>(6)</sup>.

Las bacterias que conforman la microbiota intestinal juegan un papel crucial en la fisiología del organismo, contribuyendo al mantenimiento del epitelio colónico, la integridad de la mucosa y la absorción de vitaminas y minerales. Además, es esencial para la supervivencia humana, siendo clave en el desarrollo y mantenimiento de la inmunidad sistémica y de las mucosas. En este contexto, desempeña un papel fundamental en el desarrollo del sistema inmunológico y en el mantenimiento de la homeostasis del organismo, con un papel decisivo para asegurar su función adecuada, especialmente en las primeras fases de colonización<sup>(6,8)</sup>.

El nacimiento es un momento determinante para la formación de la microbiota, ya que marca el inicio de su colonización. Dicho proceso ocurre a través de una transmisión vertical de la madre al hijo durante el parto. Este primer encuentro con los microorganismos en el tracto digestivo es esencial para el desarrollo y la programación metabólica del recién nacido a corto, medio y largo plazo. Aunque la colonización y establecimiento de una microbiota intestinal adecuada comienzan en el nacimiento, hay controversia sobre la posible exposición en la etapa fetal<sup>(9,10)</sup>.

Estos acontecimientos que se producen en las primeras etapas de la vida, los primeros 1.000 días, pueden tener consecuencias duraderas, facilitando la tolerancia a las exposiciones ambientales o contribuyendo al desarrollo de enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal, las alergias y el asma<sup>(11)</sup>.

Por todo ello, el equilibrio de la microbiota intestinal es fundamental para mantener nuestra salud. Así hoy más de 300 patologías se asocian con disbiosis. Durante mucho tiempo, los microorganismos se consideraron perjudiciales, pero desde principios del siglo XX se ha descubierto que también pueden tener efectos beneficiosos. En particular, la microbiota intestinal puede jugar un papel en la descomposición de alimentos que no podemos digerir por nosotros mismos. Por ejemplo, los carbohidratos complejos como la fibra no pueden ser absorbidos en el intestino delgado, lle-

gando al colon, donde son fermentados por la microbiota y producen ácidos grasos de cadena corta. Estos metabolitos son fundamentales para mantener la salud intestinal, proporcionar energía y asegurar un buen estado metabólico<sup>(9)</sup>.

### **Impacto de la dieta atlántica en la composición y metabolismo de la microbiota intestinal**

La microbiota intestinal está influenciada por múltiples factores<sup>(12)</sup>. Uno de ellos es la dieta, factor clave en su composición y metabolismo. Tanto es así que los efectos beneficiosos o perjudiciales de las dietas podrían estar en parte mediados por la microbiota y, por tanto, dependerían de la identidad relativa y la abundancia de las poblaciones bacterianas presentes<sup>(7,13)</sup>.

La composición de la microbiota se ve influenciada por el tipo y la disponibilidad de sustratos proporcionados en la dieta habitual<sup>(7,13)</sup>. Los carbohidratos no digeribles y las fibras dietéticas son factores fundamentales que promueven el crecimiento de bacterias capaces de utilizar estos sustratos como fuente de energía. Sin embargo, los efectos varían según el tipo de fibra y la composición de la microbiota del individuo. Además, el metabolismo de proteínas por parte de la microbiota puede generar productos adicionales, algunos de los cuales pueden ser perjudiciales para la salud. Los filos predominantes del intestino como *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Actinobacteria*, y ciertos géneros bacterianos se asocian con distintos patrones dietéticos<sup>(7,13)</sup>.

Las dietas basadas en plantas y animales afectan de manera diferente a la ecología intestinal y sus productos metabólicos. Una microbiota beneficiosa para la salud del huésped se asocia con dietas ricas en carbohidratos y bajas en proteínas y grasas<sup>(7,13)</sup>. En este sentido, una dieta como la dieta atlántica, rica en frutas y verduras del género *Brassica*, y cereales fundamentalmente integrales, puede ser un buen modulador de la composición y el metabolismo de la microbiota intestinal.

Además, se ha observado que el consumo de pescado, particularmente de aquellos ricos en ácidos grasos omega-3 como el salmón, la sardina y la caballa, tiene un efecto beneficioso sobre la microbiota intestinal. Los omega-3 favorecen el desarrollo de bacterias saludables en el intestino. Asimismo, una dieta rica en omega-3, puede modificar la composición de la microbiota en personas con diabetes tipo 2, promoviendo una menor disbiosis. La dieta atlántica se caracteriza por un elevado consumo de pescados y mariscos, 3-4 raciones a la semana, lo que disminuye el desequilibrio de la microbiota y beneficia tanto la salud metabólica como la prevención de enfermedades inflamatorias<sup>(14)</sup>.

Por todo ello, un modelo dietético como la dieta atlántica, con alimentos frescos y de temporada y un elevado consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3, fibra y componentes funcionales y lácteos, en especial fermentados, es un buen modulador de la microbiota intestinal, favoreciendo la

eubiosis, el crecimiento de bacterias beneficiosas y aumentando la diversidad microbiana.

### **Dieta atlántica y salud**

Los estilos de vida no saludables se asocian hoy con las principales causas de morbilidad y mortalidad. Son, por tanto, los factores de riesgo modificables más relevantes en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y otras patologías crónicas no transmisibles. Por ello, la promoción de dietas saludables, práctica de actividad física, disminución de la inactividad y el estrés, y un sueño adecuado, son estrategias fundamentales para disminuir la mortalidad a nivel global<sup>(15)</sup>.

La dieta atlántica supone un importante aporte de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFAs), proteínas de alta calidad biológica, vitaminas, minerales y componentes bioactivos. Los LCPUFAs, especialmente los omega-3, tienen múltiples beneficios fisiológicos, incluyendo el desarrollo óptimo del cerebro y la retina durante el embarazo, así como la regulación de la función cerebral mediante la señalización celular y el flujo sanguíneo neuronal. Además, están involucrados en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y sus comorbilidades, afectando el metabolismo de lípidos, la presión arterial, la trombosis y la formación de placas de ateroma. Su consumo también se asocia con una reducción en el riesgo de arritmias, muerte súbita e inflamación, un proceso clave en el desarrollo de diversas enfermedades crónicas<sup>(16,17)</sup>. Asimismo, los productos marinos son una fuente importante de calcio y vitamina D, nutrientes esenciales para el mantenimiento de la salud ósea. El pescado azul, en particular, puede ser la principal fuente de vitamina D cuando la síntesis en el organismo mediante la exposición solar es insuficiente.

Estudios recientes de nuestro grupo ponen de manifiesto la asociación del patrón de alimentación atlántico con una disminución del índice de masa corporal (IMC), y un mejor perfil lipídico y metabólico<sup>(18,19)</sup>. Así, un análisis secundario del ensayo clínico GALIAT<sup>(19)</sup>, que incluyó a 574 participantes, muestra que una intervención con esta dieta tradicional reduce de manera significativa la incidencia del síndrome metabólico. Además, en el estudio NUTRIAGE que nuestro grupo ha llevado a cabo para comprobar las diferencias en la sintomatología depresiva y en varias medidas del estado nutricional en ancianos, se pone en evidencia cómo niveles elevados de vitamina A y D, albúmina, selenio y ácido úrico podrían actuar como factores protectores del deterioro cognitivo, mientras que un mayor IMC podría actuar como factor de riesgo<sup>(18)</sup>.

Por tanto, la dieta atlántica, junto a la epigenética, la mejora sociosanitaria y otros factores de los estilos de vida, están en estrecha relación con la elevada esperanza y calidad de vida de nuestra Comunidad.

Sin embargo, a pesar de la creciente atención hacia la alimentación en los últimos años, se observa una pérdida de

adherencia a nuestro patrón alimentario tradicional, especialmente entre niños y adolescentes, disminuyendo el consumo de pescado, lácteos, frutas y verduras. Así, los cambios alimentarios a los que estamos asistiendo han llevado a reemplazar la dieta tradicional de nuestra comunidad por una basada en alimentos procesados, altos en calorías, grasas saturadas y trans, omega-6, azúcares y sal, pero deficientes en fibra, grasas omega-3 y compuestos funcionales, lo que sin duda aumenta la disbiosis intestinal. Esto pone en peligro la longevidad y calidad de vida de la población actual y contribuye al aumento de enfermedades no transmisibles como la obesidad, las afecciones cardiovasculares y el síndrome metabólico<sup>(1)</sup>.

En este contexto, es relevante señalar que los niños pasan menos tiempo comiendo junto a sus padres y abuelos, y más frente a dispositivos electrónicos, lo que dificulta la transmisión de las tradiciones culinarias y alimentarias familiares. Si esta tendencia persiste, es probable que nuestros niños y adolescentes vayan a vivir por primera vez en los últimos 100 años menos que sus padres y abuelos, o al menos con peor calidad de vida.

### **Dieta atlántica y sostenibilidad**

En la actualidad, enfrentamos el desafío no solo de abordar el cambio climático, sino también de construir sistemas agroalimentarios robustos y sostenibles que garanticen el acceso continuo a una alimentación adecuada para la población mundial. Las dietas sostenibles, al tener un bajo impacto ambiental, no solo contribuyen a la seguridad alimentaria y nutricional, sino que también permiten a las generaciones actuales y futuras llevar una vida saludable, como destacó la FAO en 2010<sup>(20)</sup>. En este contexto, los alimentos provenientes de los océanos desempeñan un papel fundamental en la consecución de los objetivos de desarrollo sostenible (ODS) establecidos por la ONU, al ofrecer una fuente sostenible de nutrientes esenciales para alimentar a la creciente población mundial.

La dieta atlántica, como modelo de dieta sostenible, se basa en una alta proporción de alimentos de origen marino, como pescados y mariscos, que prácticamente no tienen huella hídrica y tienen una menor huella de carbono en comparación con otros como las carnes rojas. Además, el uso de prácticas sostenibles de pesca y acuicultura garantiza un suministro continuo sin agotar los recursos oceánicos.

Este patrón alimentario también prioriza el consumo de alimentos frescos y mínimamente procesados, reduciendo las emisiones asociadas con la producción y transporte de productos ultraprocesados.

En términos culturales y económicos, la dieta atlántica fomenta el uso de productos locales, preservando tradiciones alimentarias y apoyando prácticas agrícolas y pesqueras sostenibles. Además, impulsa las economías rurales y costeras, incentivando la demanda de productos de cercanía y creando empleos sostenibles en estas comunidades.

Sin embargo, este modelo alimenticio enfrenta desafíos, como la disminución del consumo de pescado entre los jóvenes y el acceso limitado a productos frescos en ciertas regiones. La educación y las políticas que fomenten prácticas sostenibles son fundamentales para superar estas barreras.

Por tanto, estudios recientes<sup>(19,21)</sup> han puesto en evidencia que la dieta atlántica tradicional no solo es saludable, sino que también es sostenible, situándose entre las de bajo impacto medio-ambiental. Combina un impacto ambiental reducido, beneficios para la salud humana, preservación cultural y económica, y alineación con ODS. Estos resultados sugieren que puede ser una herramienta valiosa para abordar simultáneamente los desafíos de la salud humana y la sostenibilidad planetaria, proponiéndolas como modelos recomendables de pautas dietéticas saludables y sostenibles.

Por todo ello, la dieta atlántica representa una solución viable a los desafíos alimentarios globales, protegiendo tanto la salud individual como la del planeta, y es fundamental preservarla como un legado cultural y gastronómico invaluable, adaptándola a las necesidades actuales para garantizar el bienestar de las nuevas generaciones.

### **Intervención para la promoción de la dieta atlántica**

El comedor escolar se presenta como un espacio ideal para fomentar la educación nutricional y promover la adopción de la dieta atlántica entre los niños y adolescentes. Este entorno permite que los alumnos no solo consuman alimentos saludables, sino que también adquieran hábitos alimentarios positivos a través de la práctica diaria. Incorporar menús basados en la dieta atlántica, con alimentos frescos, locales y estacionales, refuerza la importancia de una alimentación equilibrada, al tiempo que sensibiliza sobre el valor cultural y ambiental de este patrón alimentario.

Además, se propone la inclusión de la asignatura “Estilos de Vida Saludables” en los planes educativos. Este enfoque integral combinaría educación nutricional con otros aspectos clave, como la importancia de la actividad física, el manejo del estrés y el respeto por el medio ambiente. A través de contenidos dinámicos y adaptados a cada etapa del desarrollo, los estudiantes podrían comprender el impacto de sus decisiones en su salud a corto y largo plazo, mientras asumen un papel activo en la construcción de un estilo de vida más saludable.

La combinación del comedor como espacio de aprendizaje práctico y el refuerzo teórico en el aula mediante una asignatura específica, proporciona una estrategia sólida para consolidar hábitos saludables y mantener la adherencia de las nuevas generaciones a su modelo alimentario tradicional saludable y sostenible.

Compartir cocina, mesa y mantel en familia es otra de las principales herramientas para la intervención. Los abuelos, en

muchas ocasiones, “cuidadores” de sus nietos, deben tomar el testigo de la transmisión de su estilo de vida, que han hecho de su generación una de las más longevas.

## Conclusiones

La dieta atlántica representa un modelo alimentario integral que combina beneficios para la salud, la microbiota y la sostenibilidad. Basada en productos frescos y de temporada, este patrón alimenticio prioriza alimentos de origen marino, vegetales del género *Brassica* y cereales integrales, lácteos y aceite de oliva, promoviendo la ingesta de ácidos grasos omega-3, fibra y componentes funcionales beneficiosos para la salud metabólica, cardiovascular y la prevención de enfermedades crónicas.

Además, su impacto positivo en la microbiota intestinal fomenta la diversidad bacteriana y la eubiosis, lo que contribuye al bienestar general. Investigaciones como el estudio GALIAT han demostrado su efectividad en la mejora de patrones dietéticos y la reducción del síndrome metabólico.

En términos de sostenibilidad, la dieta atlántica tiene una baja huella hídrica y de carbono al priorizar pescados y mariscos frente a carnes rojas, y apoya economías locales y prácticas de pesca sostenibles, alineándose con los ODS. No obstante, enfrenta desafíos como el acceso desigual a alimentos frescos y el alejamiento de las dietas tradicionales.

La familia y la escuela, comedor escolar e incluir como obligatoria la asignatura de “Estilos de vida”, ya desde los primeros años, van a ser fundamentales para la promoción desde la edad pediátrica.

Fomentar la educación y políticas públicas es crucial para preservar y adaptar este modelo, asegurando sus beneficios para las generaciones futuras y su contribución a un sistema alimentario sostenible.

## Bibliografía

1. Trabazo RL, Pérez C de L, Castro Pérez X, Solla P. Atlantic diet. Nutrition and gastronomy in Galicia. *Nutr Hosp*. 2019; 36(Ext1): 7-13.
2. Carballo-Casla A, Stefler D, Ortolá R, Chen Y, Knuppel A, Kubinova R, et al. The Southern European Atlantic diet and all-cause and cause-specific mortality: a European multicohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2024; 31(3): 358-67.
3. Tojo Sierra R LTR. Dieta atlántica. Objetivos de salud nutricional en los comedores universitarios de la Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela: Servicio de Edición Dixital da Universidade de Santiago de Compostela; 2008.
4. Cambeses-Franco C, Gude F, Benítez-Estévez AJ, González-García S, Leis R, Sánchez-Castro J, et al. Traditional Atlantic diet and its effect on health and the environment: A secondary analysis of the GALIAT cluster randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(2): e2354473.
5. del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36(4): 241-5.
6. Moreno Villares JM. Flora bacteriana intestinal. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2006; 4: 12-9.
7. Carson MD, Westwater C, Novince CM. Adolescence and the microbiome: Implications for healthy growth and maturation. *Am J Pathol*. 2023; 193(12): 1900-9.
8. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11(4): 227-38.
9. El primer contacto con microbios se da en el parto y es muy importante para el bebé. Consejo Superior de Investigaciones Científicas [Internet]. [citado 30 Dic 2024]. Disponible en: <https://www.csic.es/es/ciencia-y-sociedad/iniciativas-de-divulgacion/historico-de-iniciativas-de-divulgacion/el-primer-contacto-con-microbios-se-da-en-el-parto-y-es-muy-importante-para-el-bebe>
10. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017; 5(1): 1-19.
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. Graf D, Di Cagno R, Fåk F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis*. 2015; 26: 26164.
13. Padrón Pereira CA. Microbiota intestinal humana y dieta. *Cienc Tecn UTEC*. 2019; 12(1): 31-42.
14. Menni C, Zierer J, Pallister T, Jackson MA, Long T, Mohnhey RP, et al. Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 11079.
15. Barker I, Steventon A, Deeny SR. Association between continuity of care in general practice and hospital admissions for ambulatory care sensitive conditions: cross sectional study of routinely collected, person level data. *BMJ*. 2017; 356: j84.
16. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodoff JM, et al. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98(2): 403-12.
17. Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) and the developing immune system: A narrative review. *Nutrients*. 2021; 13(1): 247.
18. Leirós M, Amenedo E, Rodríguez M, Pazo-Álvarez P, Franco L, Leis R, et al. Cognitive status and nutritional markers in a sample of institutionalized elderly people. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 880405.
19. Cambeses-Franco C, Gude F, Benítez-Estévez AJ, González-García S, Leis R, Sánchez-Castro J, et al. Traditional Atlantic diet and its effect on health and the environment: A secondary analysis of the GALIAT cluster randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(2): e2354473.
20. Guías alimentarias y sostenibilidad. Guías alimentarias basadas en alimentos. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. [citado 30 Dic 2024]. Disponible en: <https://www.fao.org/nutrition/educacion-nutricional/food-dietary-guidelines/background/sustainable-dietary-guidelines/es>
21. González-García S, Esteve-Llorens X, Moreira MT, Feijoo G. Carbon footprint and nutritional quality of different human dietary choices. *Sci Total Environ*. 2018; 644: 77-94.

# Mecanismos de influencia de la leche materna en la microbiota intestinal y la salud del prematuro

Isabel Iglesias Platas

*Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Barcelona. Neonatal Unit. Norfolk and Norwich University Hospital NHS Foundation Trust. Norfolk Clinical Research Facility National Institute of Health and Care Research. Reino Unido.*

*Correspondencia:* isabel.iglesias@sjd.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):123-126

Durante muchos años, la leche materna se consideró únicamente como una fuente de macronutrientes y energía, por lo que se generalizó la utilización de fórmulas artificiales como sustitutos, tanto para la alimentación de los recién nacidos sanos, como de los niños enfermos y prematuros, adecuando la composición. En las últimas décadas se ha producido un cambio de paradigma a medida que se han ido describiendo en la leche un número creciente de factores con el potencial de ejercer múltiples efectos biológicos en la salud del lactante (Hoban et al., 2024). La leche humana contiene un tipo específico de azúcares complejos (los oligosacáridos de la leche humana o HMOs, por sus siglas en inglés), distintas hormonas, factores de crecimiento y citoquinas, microRNAs, una microbiota propia y distintos tipos de células viables.

Los niños muy prematuros sufren de forma generalizada un fallo de medro durante su estancia en el hospital (Fenton et al., 2020). Este fenómeno se ha denominado Restricción de Crecimiento Extrauterino (RCE), porque se corresponde con el período en el que se desarrollaría el tercer trimestre del embarazo. Los intentos de explicar este fenómeno han mostrado un papel importante, pero no exclusivo de los factores nutricionales (Bartholomew et al., 2014). Obviamente, la gravedad clínica y las complicaciones derivadas de la inmadurez tienen también relevancia en este problema, pero se especula que los componentes biológicos de la leche a los que nos estamos refiriendo podrían jugar un papel. En los últimos años, por ejemplo, se ha demostrado que el adecuado aporte proteico es el factor determinante para

el crecimiento adecuado del recién nacido muy prematuro y se ha postulado que esto podría depender de una activación óptima del sistema mTORC1, que requeriría de la actuación conjunta de microRNAs, factores de crecimiento y aminoácidos contenidos en la leche (Melnik, 2015). Un órgano central para explicar tanto las dificultades de crecimiento como otras patologías del recién nacido prematuro es el aparato digestivo, dado que es determinante no sólo en el procesamiento y absorción de nutrientes, sino que contiene uno de los tejidos inmunes más extensos del organismo; parte de esta influencia se ejerce gracias a la interacción con las bacterias comensales.

La colonización microbiana del intestino se inicia con el nacimiento (Milani et al., 2017) y tiene un papel crucial tanto en la maduración gastrointestinal como en la del sistema inmune. La leche materna facilita y modula el establecimiento de la microbiota intestinal, hasta el punto de que ser amamantado es el factor individual más determinante del perfil de la microbiota en los recién nacidos a término sanos (Stewart et al., 2018).

La prematuridad conlleva una alteración de la colonización bacteriana normal, por un lado debido a la inmadurez fisiológica y por otro a los factores asociados al ambiente durante el ingreso hospitalario en unidades neonatales y a los procedimientos y tratamientos asociados al manejo clínico (como la inserción de vías, la exposición a antibióticos, el soporte ventilatorio y los protocolos nutricionales) (Ahearn-Ford et al., 2022). La flora intestinal del prematuro se caracteriza por

la alta prevalencia de gérmenes potencialmente patógenos (como especies de *Klebsiella* y *Enterococcus* o *E. coli*), acompañados de bajos niveles o ausencia de bacterias beneficiosas como las bifidobacterias (Gasparrini et al., 2019). Este perfil microbiano, combinado con los factores mencionados deriva en un estado proinflamatorio en el intestino prematuro, tal y como se evidencia por los niveles incrementados de marcadores como el IFABP (*Intestinal Fatty Acid Binding Protein*) en orina o la calprotectina en heces. La alimentación con leche extraída de la propia madre es la mejor para el recién nacido prematuro (World Health Organization, 2022), dado que disminuye las complicaciones en estos pacientes (Chetta et al., 2021). Sin embargo, es frecuente que las madres de estos niños tengan dificultades para iniciar y mantener la lactancia y para conseguir el volumen de leche necesario para cubrir las necesidades nutricionales de sus bebés, tanto debido a enfermedades propias como a factores psicosociales. El establecimiento de la flora intestinal puede influir en el crecimiento de los prematuros, y al menos un estudio demostró la relación entre la presencia intestinal de distintos grupos bacterianos (analizados mediante qPCR) y la ganancia ponderal en mayores de 28 semanas (Arbolea et al., 2017), aunque no se disponía de muestras de leche para determinar si este efecto era mediado por el perfil de oligosacáridos, como en el recién nacido a término (Charbonneau et al., 2016). Algunas alteraciones en la dinámica de la microbiota parecen preceder también la aparición de enterocolitis necrosante (ECN) (Stewart et al., 2016).

Parte del efecto de la lactancia materna en la colonización intestinal está mediado por los HMOs, que van a favorecer el crecimiento de tipos específicos de bacterias que los pueden metabolizar, como es el caso de las bifidobacterias (Yu ZT et al., 2013; Lawson et al., 2020). Los HMOs están compuestos por 3-32 residuos de azúcar, son específicos de especie y varían según el genotipo materno (Gabrielli et al., 2011). Actúan como prebióticos, seleccionando el crecimiento de flora beneficiosa, y como falsos receptores, disminuyendo la adhesión de bacterias patógenas a la mucosa y favoreciendo la de las beneficiosas, por lo que podrían disminuir el riesgo de sepsis.

El perfil y la abundancia de distintos HMOs en la leche se relacionan con una ganancia normal de peso en el lactante cuando se compara con la de las madres de lactantes desnutridos (Charbonneau et al., 2016). El contenido de HMOs en la leche prematura tiene algunas características particulares (Gabrielli et al., 2011), y su relación con el crecimiento y la composición corporal de los neonatos prematuros es más controvertida (Ong et al., 2024). El potencial efecto beneficioso de los HMOs sobre la salud gastrointestinal del recién nacido prematuro se ejemplifica en el efecto protector que el oligosacárido sialilado DNSLT (Disialilacto-N-Tetraosa) parece tener sobre la ECN, una complicación grave con una alta mortalidad (Autran et al., 2017; Masi et al., 2021). Seguramente estos efectos se ejercen a través de la modulación

de la colonización microbiana (Charbonneau et al., 2016; Masi et al., 2021). Además del impacto local, recientemente se ha investigado la potencial asociación entre la exposición a determinadas proporciones de HMOs y el neurodesarrollo durante la primera infancia, en niños nacidos a término (Berger et al., 2020; Jorgensen et al., 2021) y pretérmino (Rozé et al., 2022) aunque los resultados son controvertidos.

La leche humana contiene también una flora bacteriana que es característica de este fluido y diferente a la de otras especies. Su composición, los factores que en ella influyen y sus consecuencias en la salud del lactante han empezado a describirse en los últimos años (Gomez-Gallego et al., 2016; Lundgren et al., 2023). Los géneros más abundantes incluyen *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Pseudomonas*, pero también se aíslan *Lactobacillus* y bifidobacterias. Hasta un 88% de las especies son comunes entre la leche y las heces de los lactantes sanos, indicando un papel fundamental en la colonización intestinal postnatal (Murphy et al., 2017; Shama et al., 2024).

Cada vez se describen más proteínas con actividades biológicas diversas en la leche materna. Tras la interrupción del flujo placentario hacia el feto después del nacimiento, tanto los niños nacidos a término como los prematuros sufren una rápida disminución de los niveles de varias hormonas (El-Mazary et al., 2015; Steinbreker et al., 2019), siendo la leche materna a partir de ese momento la principal fuente de las mismas. Las hormonas en la leche podrían ejercer efectos sistémicos, dado que parece que existe capacidad para su absorción, como en el caso de IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) (Philipps et al., 2000), o efecto local en el enterocito o en la microbiota, como en el caso de la insulina (Moreno-Sanz et al., 2023). Diversas características maternas, como el índice de masa corporal o las complicaciones durante el embarazo pueden modificar los niveles de distintas hormonas en la leche (Balcells-Esponera et al., 2024). Las concentraciones de leptina y adiponectina en leche se han relacionado con diferencias en la ganancia de peso y en la composición corporal en lactantes sanos (Yu X et al., 2018; Joung et al., 2021). La leche también contiene proteínas de la familia de factores de crecimiento epidérmico (EGF, Milk Fat Globule-EGF8, o lactadherina), una glucoproteína de la membrana del glóbulo graso, que ha mostrado un efecto positivo tanto en la protección frente a infecciones intestinales, como en recuperación post-agresión en modelos animales, así como en la modulación de la cascada inflamatoria. La presencia de factores pro y anti-inflamatorios puede tener también un papel en la determinación de la composición corporal (Fields y Demerath, 2012).

Existen múltiples vesículas rodeadas de membrana en la leche, incluyendo exosomas (Lässer et al., 2011). Estos elementos, que miden entre 30 y 150 nm, contienen complejos de RNA y proteínas y son secretados por la mayoría de las células, apareciendo en los fluidos biológicos, como la leche. En los últimos años están siendo objeto de gran interés como un nuevo mecanismo de comunicación intercelular y

su composición exacta, así como su dinámica de secreción y absorción son objeto activo de investigación. Los exosomas presentes en la leche transportan fundamentalmente especies cortas de RNA, a diferencia de los exosomas plasmáticos (Lässer et al., 2011). Los microRNAs de la leche parecen fundamentalmente de síntesis endógena y su perfil es característico de este fluido (Alsaweed et al., 2015) y de cada madre (Kosaka et al., 2010). Los exosomas lácteos pueden ser captados por otras células, por lo que funcionarían como un sistema de transfección (Melnik, 2015) capaz de producir efectos biológicos mediante mecanismos epigenéticos.

Estas moléculas tienen el potencial de influir en el metabolismo y la respuesta inmune del individuo receptor, pero también en la selección de la microbiota y a la mediación de los efectos de la misma (Li et al., 2020). Se ha demostrado que la presencia de microRNAs, secretados mayoritariamente por las células del intestino delgado, tienen la capacidad de interferir con la expresión génica y el crecimiento de las bacterias presentes en el colon (Liu y Weiner, 2016) y es posible que este mecanismo sea común a los microRNAs ingeridos en la leche.

Incluso en el caso de que reciban lactancia materna, la mayoría de neonatos prematuros, tendrán que hacerlo, de manera total o parcial, a través de una sonda nasogástrica, debido a la inmadurez de la coordinación de los mecanismos de succión, deglución y respiración. No existe mucha información sobre cómo esto puede impactar en los componentes de la leche, pero sí que se ha descrito, por ejemplo, que puede influir en el perfil microbiano de la leche de madre (Drell et al., 2017; Hermansson et al., 2019). Algunos estudios antiguos (Stocks et al., 1985) muestran también que una proporción importante de la fracción grasa de la leche puede quedar retenida en los sistemas de infusión de la alimentación.

Por otro lado, como resumíamos antes, el establecimiento de la lactancia supone un reto particular para las madres que dan a luz antes del término. En los casos en los que la producción láctea no permite cubrir completamente el volumen necesario para alimentar al prematuro, las sociedades científicas internacionales recomiendan la utilización de leche donada (LD) como la mejor alternativa (Arslanoglu et al., 2013). Con el fin de evitar riesgos de transmisión de infecciones, los bancos de leche en Europa utilizan la pasteurización Holder, que implica el calentamiento breve a altas temperaturas, y la leche se congela o se ultracongela posteriormente para su conservación. Las prácticas en cuanto a la administración de leche de propia madre varían entre centros y entre países, dependiendo también del equilibrio entre la oferta materna y los requerimientos del neonato, y pueden involucrar su uso en forma fresca, tras refrigeración o tras congelación.

Se ha demostrado que estos tratamientos (refrigeración/congelación/pasteurización (Takahashi et al., 2012)) y el

modo de administración (sonda nasogástrica/bolus/de forma continua, Rogers et al., 2010), modifican la composición en macronutrientes. Existe menos información acerca del impacto que tiene en los diferentes activos biológicos que hemos ido describiendo. La pasteurización, por ejemplo, destruye la microbiota asociada a la leche y probablemente termina con la viabilidad de cualquier contenido celular. En estudios preliminares, los miRNAs parecen relativamente estables a condiciones de acidez, durante la congelación-descongelación y tras la pasteurización, pero de forma heterogénea dependiendo de la madre y el tipo de miRNA (Kosaka et al., 2010). En un estudio hecho en calostro, las hormonas y factores de crecimiento fueron detectables después de la congelación (Ramírez-Santana et al., 2012), aunque hay que tener en cuenta que la desnaturalización, sobre todo por calor, como en la pasteurización, puede ser irreversible y afectar a la actividad biológica aunque la estructura peptídica primaria continúe presente. La pérdida de grasa durante la administración podría determinar una menor transferencia de, por ejemplo, parte de las vesículas extracelulares, que son liposolubles, al recién nacido.

En resumen, la leche humana contiene múltiples factores bioactivos que ejercen una diversidad de efectos fisiológicos sobre el lactante que la recibe. La prematuridad establece condicionantes que modifican el contenido de la leche, tanto en macronutrientes como en componentes no nutritivos, y expone al recién nacido a entornos, manipulaciones y tratamientos que van a modificar su colonización bacteriana, lo cual acarreará un impacto en múltiples órganos y sistemas. Esta es un área de investigación muy activa, que probablemente derive en estrategias que modifiquen los cuidados neonatales en los próximos años y conlleven una mejora en los resultados de salud de los niños que nacen antes de tiempo.

## Bibliografía

- Ahearn-Ford S, Berrington, JE, Stewart CJ. Development of the gut microbiome in early life. *Exp Physiol.* 2022; 107(5): 415-21.
- Alsaweed M, Hartmann P, Geddes D, Kakulas F. MicroRNAs in Breast-milk and the lactating breast: Potential immunoprotectors and developmental regulators for the infant and the mother. *Int J Environ Res Public Health.* 2015; 12(11): 13981-4020.
- Arbolea S, Martínez-Cambor P, Solís G, Suárez M, Fernández N, De Los Reyes-Gavilán, CG, et al. Intestinal microbiota and weight-gain in preterm neonates. *Front Microbiol.* 2017; 8: 183.
- Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57(4): 535-42.
- Autran CA, Kellman B, Kim JH, Asztalos E, Blood AB, Spence ECH, et al. Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Gut.* 2018; 67(6): 1064-70.
- Balcells-Esponera C, Borràs-Novell C, López-Abad M, Cubells Serra I, Basseda Puig, A, Izquierdo Renau M, et al. Bioactive peptides in preterm human milk: Impact of maternal characteristics and their association to neonatal outcomes. *Biofactors.* 2024; 50(1): 135-44.
- Bartholomew J, Martin CR, Allred EN, Chen ML, Ehrenkranz RA, Dammann O, et al. Risk factors and correlates of neonatal growth velocity in

- extremely low gestational age newborns. The ELGAN study. *Neonatology*. 2014; 104(4): 298-304.
- Berger PK, Plows JF, Jones RB, Alderete TL, Yonemitsu C, Poulsen M, et al. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose links feedings at 1 month to cognitive development at 24 months in infants of normal and overweight mothers. *PLoS One*. 2020; 15(2): e0228323
  - Charbonneau MR, O'Donnell D, Blanton LV, Totten SM, Davis JCC, Barratt MJ, et al. Sialylated milk oligosaccharides promote microbiota-dependent growth in models of infant undernutrition. *Cell*. 2016; 164(5): 859-71.
  - Chetta KE, Schulz EV, Wagner CL. Outcomes improved with human milk intake in preterm and full-term infants. *Semin Perinatol*. 2021; 45(2): 151384.
  - Drell T, Štšepetova J, Simm J, Rull K, Aleksejeva A, Antson A, et al. The influence of different maternal microbial communities on the development of infant gut and oral microbiota. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 9940.
  - El-Mazary AA, Nasif KA, Abdel-Hakeem GL, Sherif T, Farouk E, El-Gezawy EM. Adiponectin, leptin and insulin levels at birth and in early postnatal life in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Diabetes Metab Disord*. 2015; 14: 87.
  - Fenton TR, Cormack B, Goldberg D, Nasser R, Alshaikh B, Eliasziw M, et al. "Extrauterine growth restriction" and "postnatal growth failure" are misnomers for preterm infants. *J Perinatol*. 2020; 40(5): 704-14.
  - Fields DA, Demerath EW. Relationship of insulin, glucose, leptin, IL-6 and TNF- $\alpha$  in human breast milk with infant growth and body composition. *Pediatr Obes*. 2012; 7(4): 304-12.
  - Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Peila C, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics*. 2011; 128(6): e1520-31.
  - Gasparrini AJ, Wang B, Sun X, Kennedy EA, Hernandez-Leyva A, Ndao IM, et al. Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome. *Nat Microbiol*. 2019; 4(12): 2285-97.
  - Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016; 21(6): 400-5.
  - Hermansson H, Kumar H, Collado MC, Salminen S, Isolauri E, Rautava S. Breast milk microbiota is shaped by mode of delivery and intrapartum antibiotic exposure. *Front Nutr*. 2019; 6: 4.
  - Hoban R, Perez KM, Hendrixson DT, Valentine GC, Strobel KM. Non-nutritional use of human milk as a therapeutic agent in neonates: Brain, gut, and immunologic targets. *Early Hum Dev*. 2024; 198: 106126.
  - Jorgensen JM, Young R, Ashorn P, Ashorn U, Chaima D, Davis JCC, et al. Associations of human milk oligosaccharides and bioactive proteins with infant growth and development among Malawian mother-infant dyads. *Am J Clin Nutr*. 2021; 113(1): 209-20.
  - Joung KE, Martin CR, Cherkerzian S, Kellogg M, Belfort MB. Human milk hormone intake in the first month of life and physical growth outcomes in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(6): 1793-803.
  - Kosaka N, Izumi H, Sekine K, Ochiya T. microRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence*. 2010; 1(1): 7.
  - Lässer C, Seyed Alikhani V, Ekström K, Eldh M, Torregrosa Paredes P, Bossios A, et al. Human saliva, plasma and breast milk exosomes contain RNA: uptake by macrophages. *J Transl Med*. 2011; 9(1): 9.
  - Lawson MAE, O'Neill IJ, Kujawska M, Gowrinadh Javvadi S, Wijeyesekera A, Flegg Z, et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote *Bifidobacterium* interactions within a single ecosystem. *ISME J*. 2020; 14(2): 635-48.
  - Li M, Chen WD, Wang YD. The roles of the gut microbiota-miRNA interaction in the host pathophysiology. *Mol Med*. 2020; 26(1): 101.
  - Liu S, Weiner HL. The host shapes the gut microbiota. *Cell Host Microbe*. 2016; 19(1): 32-43.
  - Lundgren SN, Madan JC, Karagas MR, Morrison HG, Christensen BC, Hoen AG, et al. Human milk-associated bacterial communities associate with the infant gut microbiome over the first year of life. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1164553.
  - Masi AC, Embleton ND, Lamb CA, Young G, Granger CL, Najera J, et al. Human milk oligosaccharide DSLNT and gut microbiome in preterm infants predicts necrotising enterocolitis. *Gut*. 2021; 70(12): 2273-82.
  - Melnik BC. Milk—A nutrient system of mammalian evolution promoting mTORC1-dependent translation. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(8): 17048-87.
  - 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.
  - Moreno-Sanz B, Lázaro-Perona F, Escribano E, Cabrera Lafuente M, Montes MT, Amorós R, et al. Assessment trial of the effect of enteral insulin on the preterm infant intestinal microbiota. *Pediatr Res*. 2023; 95(4): 1117-23.
  - Murphy K, Curley D, O'Callaghan TF, O'Shea CA, Dempsey EM, O'Toole PW, et al. The composition of human milk and infant faecal microbiota over the first three months of life: A pilot study. *Sci Rep*. 2017; 7: 40597.
  - Ong ML, Cherkerzian S, Bell KA, Berger PK, Furst A, Sejane K, et al. Human milk oligosaccharides, growth, and body composition in very preterm infants. *Nutrients*. 2024; 16(8): 1200.
  - Philipps AF, Dvorák B, Kling PJ, Grille JG, Koldovský O. Absorption of milk-borne insulin-like growth factor-I into portal blood of suckling rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31(2): 128-35.
  - Ramírez-Santana C, Pérez-Cano FJ, Audí C, Castell M, Moretones MG, López-Sabater MC, et al. Effects of cooling and freezing storage on the stability of bioactive factors in human colostrum. *J Dairy Sci*. 2012; 95(5): 2319-25.
  - Rogers SP, Hicks PD, Hamzo M, Veit LE, Abrams SA. Continuous feedings of fortified human milk lead to nutrient losses of fat, calcium and phosphorous. *Nutrients*. 2010; 2(3): 230-40.
  - Rozé JC, Hartweg M, Simon L, Billard H, Chen Y, Austin S, et al. Human milk oligosaccharides in breast milk and 2-year outcome in preterm infants: An exploratory analysis. *Clin Nutr*. 2022; 41(9): 1896-905.
  - Shama S, Asbury MR, Kiss A, Wang PW, Connor DLO. Mother's milk microbiota is associated with the developing gut microbial consortia in very-low-birth-weight infants. *Cell Rep Med*. 2024; 5(9): 101729.
  - Steinbrekera B, Colaizy TT, Vasilakos LK, Johnson KJ, Santillan DA, Haskell SE, et al. Origins of neonatal leptin deficiency in preterm infants. *Pediatr Res*. 2019; 85(7): 1016-23.
  - Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. 2018; 562(7728): 583-8.
  - Stewart CJ, Embleton ND, Marrs ECL, Smith DP, Nelson A, Abdulkadir B, et al. Temporal bacterial and metabolic development of the preterm gut reveals specific signatures in health and disease. *Microbiome*. 2016; 4(1): 67.
  - Stocks RJ, Davies DP, Allen F, Sewell D. Loss of breast milk nutrients during tube feeding. *Arch Dis Child*. 1985; 60(2): 164-6.
  - Takahashi K, Mizuno K, Itabashi K. The freeze-thaw process and long intervals after fortification denature human milk fat globules. *Am J Perinatol*. 2012; 29(4): 283-7.
  - World Health Organization. WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant. Guidelines Review Committee, Maternal, Newborn, Child Adolescent Health Ageing (MCA), Newborn Health. WHO; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058262>
  - Yu X, Rong SS, Sun X, Ding G, Wan W, Zou L, et al. Associations of breast milk adiponectin, leptin, insulin and ghrelin with maternal characteristics and early infant growth: a longitudinal study. *Br J Nutr*. 2018; 120(12): 1380-7.
  - Yu ZT, Chen C, Kling DE, Liu B, McCoy JM, et al. The principal fucosylated oligosaccharides of human milk exhibit prebiotic properties on cultured infant microbiota. *Glycobiology*. 2013; 23(2): 169-77.

# Aspectos regulatorios para el registro de prebióticos, probióticos y posbióticos en la Unión Europea

Mireia Romagosa Vilarnau

*Pen & Tec Consulting SLU (Grupo Argenta). Barcelona.*

*Correspondencia:* mireia.romagosa@argentaglobal.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):127

## Resumen

En la Unión Europea, los productos de alimentación humana y animal pueden contener microorganismos como bacterias, hongos o levaduras. Estos pueden ser añadidos en los alimentos como ingredientes en diferentes formas: vivos, muertos/inactivados o como cepas productoras usadas en procesos de fermentación. Cada categoría regulatoria, tiene unos requisitos específicos, los cuales se deben presentar ante las autoridades europeas que son la Comisión Europea y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria conocida como EFSA. En esta presentación, Argenta explicará el marco regulatorio de las diferentes categorías regulatorias en alimentación humana y animal como nuevos alimen-

tos, enzimas alimentarias, aditivos alimentarios (para uso humano y animal) así como sus requisitos de seguridad, específicos para productos que contengan o derivados de microorganismos, necesarios para su registro. Estos requisitos son por ejemplo la identificación de los microorganismos mediante la secuenciación completa del genoma (WGS), susceptibilidad y producción de agentes antimicrobianos, toxicidad y patogenicidad del microorganismo y ausencia de la cepa productora usada en procesos de fermentación. Finalmente, como consultora de regulación alimentaria, Argenta concluirá la sesión con algunas recomendaciones para la preparación y solicitud de este tipo de dossieres para optimizar el proceso de registro.

# Microbiota intestinal e hipertensión arterial

Dulcenombre Gómez-Garre

Laboratorio de Biología Vascular y Microbiota. Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. IdISSC. Madrid.

Correspondencia: mgomezgarre@salud.madrid.org

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):128-130

## Resumen

La hipertensión arterial (HTA) se ha convertido en un grave problema de salud pública global en constante aumento, con múltiples mecanismos fisiopatológicos que no están completamente definidos. Sin embargo, cada vez más evidencias demuestran que la aparición y desarrollo de la HTA está estrechamente relacionada con la disbiosis de la microbiota intestinal a través de diversos mecanismos, como el sistema nervioso simpático (SNS), la inflamación sistémica o la dieta. Investigar la correlación entre la microbiota intestinal y la HTA no solo podría ayudar a revelar la patogénesis de esta enfermedad desde una nueva perspectiva, sino que también podría sentar las bases para su manejo basado en la microbiota, convirtiéndose en una herramienta clave para combatir la HTA y mejorar la salud cardiovascular global.

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA), una de las principales causas de enfermedad cardiovascular (ECV) y accidentes cerebrovasculares, afecta aproximadamente al 30% de la población adulta en todo el Mundo y es responsable de 9,4 millones de muertes anuales, representando un problema global de salud pública debido a su alta prevalencia y baja tasa de control<sup>(1)</sup>. Numerosos estudios han demostrado que solo una pequeña parte de los casos de HTA (alrededor del 5%) se deben a factores genéticos<sup>(2)</sup>, por lo que se ha puesto énfasis en la identificación de factores ambientales y biológicos que pudieran contribuir al desarrollo de la HTA, como la dieta, el sistema nervioso simpático (SNS) y la inflamación sistémica. En este contexto, la microbiota intestinal, con-

junto de microorganismos que habitan en nuestro intestino, ha emergido como un factor clave en la regulación de la presión arterial dado su impacto en procesos metabólicos, inmunológicos y vasculares que influyen en la homeostasis de la presión arterial<sup>(3,4)</sup>.

## Composición de la microbiota intestinal en modelos experimentales de hipertensión y pacientes hipertensos

Diversos estudios tanto en modelos animales de hipertensión como en pacientes hipertensos, demuestran la existencia de cambios en la composición de la microbiota intestinal en los sujetos hipertensos con respecto a los normotensos. Por ejemplo, ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y ratas con hipertensión inducida por infusión crónica de angiotensina II presentan una disbiosis intestinal similar, caracterizada por una disminución de la riqueza y diversidad y un aumento de la relación Firmicutes/Bacteroidetes<sup>(5,6)</sup>. Los animales hipertensos se caracterizaban, además, por una disminución significativa de la abundancia de bacterias productoras de acetato y butirato. En ratones con hipertensión inducida por una dieta rica en sal se observa una disminución significativa de los niveles de *Lactobacillus spp.*, y la restauración de sus niveles es capaz de revertir el estado hipertensivo<sup>(7)</sup>. Varios estudios realizados en ratas hipertensas por la ingesta de una dieta alta en sal, han demostrado una disbiosis intestinal caracterizada por una disminución en Verrucomicrobia y Bacteroidetes<sup>(8)</sup>. Por otro lado, en un modelo de hipertensión inducida por una dieta alta en fructosa, la abundancia de *Akkermansia* y *Odoribacter* eran mayores, mientras que la de *Lactobacillus*

estaba reducida en los animales hipertensos con respecto a los normotensos<sup>(9)</sup>.

En humanos, diversos estudios clínicos han demostrado cambios significativos en la composición de la microbiota intestinal en pacientes hipertensos. En general, la presencia de hipertensión se asocia con menor riqueza y diversidad de la microbiota intestinal en comparación con los sujetos normotensos, así como con un aumento en la relación Firmicutes/Bacteroidetes y un incremento de la abundancia de Proteobacterias<sup>(10-12)</sup>. En pacientes hipertensos, bacterias beneficiosas como *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Coprococcus* y *Butyrivibrio* están disminuidas, mientras que *Veillonella*, *Prevotella* y *Klebsiella* están aumentadas<sup>(3,4,10-12)</sup>.

Además, se ha demostrado que el trasplante de microbiota fecal (FMT) de pacientes y animales con hipertensión a individuos normotensos induce el desarrollo de hipertensión en los sujetos receptores aumentar los niveles de presión arterial, mientras que el de animales normotensos a hipertensos disminuye los niveles de presión arterial<sup>(13)</sup>.

Por otra parte, la microbiota intestinal no solo se asocia con el desarrollo de HTA si no también con sus complicaciones. En este sentido, nuestro grupo ha demostrado en un modelo experimental de ratas con insuficiencia cardíaca (IC) con etiología hipertensiva que cambios específicos en la composición de la microbiota intestinal predicen el desarrollo de IC<sup>(14)</sup>. En concreto, las ratas con IC presentaban un aumento significativo de los géneros *Paraprevotella*, *Oscillospira*, *Prevotella 9*, *Faecalitalea*, *Faecalibacterium*, *Ruminiclostridium 6*, *Phascolarctobacterium*, *Butyrivibrio*, *Parasutterella* y *Parabacteroides* en comparación con ratas sin IC y sin HTA, mientras que *Ruminiclostridium 9*, *Oscillibacter*, *Ruminiclostridium*, *Mucispirillum*, *Intestinimonas* y *Akkermansia* estaban disminuidos. De ellos, *Akkermansia*, *Prevotella 9*, *Paraprevotella* y *Phascolarctobacterium* se asociaron con cambios en la estructura y función cardíaca.

En conjunto, todos estos resultados demuestran que, aunque los patrones de disbiosis varían entre modelos y condiciones, existe una asociación entre la HTA y la microbiota intestinal. Por lo tanto, es importante esclarecer las alteraciones específicas de la composición de la microbiota intestinal asociadas con el estado hipertensivo.

## Mecanismos de la microbiota intestinal para regular la presión arterial

Se han identificado múltiples mecanismos interconectados a través de los cuales la microbiota intestinal podría inducir el desarrollo de HTA. En condiciones normales, la barrera intestinal mantiene una baja permeabilidad a patógenos, enterotoxinas y cualquier molécula extraña para nuestro organismo<sup>(15)</sup>. Los pacientes con HTA se caracterizan por un desequilibrio de la microbiota intestinal que consiste en una disminución de bacterias protectoras de la barrera intestinal y un aumento de bacterias patogénicas<sup>(3,4)</sup>. Estos

cambios pueden provocar disfunción de la barrera intestinal e incrementar la permeabilidad intestinal, lo que permite la entrada de bacterias patógenas y lipopolisacáridos (LPS) en el torrente sanguíneo, desencadenando un estado de inflamación sistémica. El aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$ , induce un estado de disfunción endotelial y estrés oxidativo que puede causar o agravar el estado hipertensivo<sup>(16)</sup>.

El sistema nervioso simpático (SNS) modula los niveles de presión arterial promoviendo la vasoconstricción periférica, regulando la frecuencia cardíaca y controlando el equilibrio de agua y sodio mediante la inervación del riñón<sup>(17)</sup>. La activación simpática excesiva se considera uno de los principales mecanismos patogénicos de la HTA. La microbiota puede alterar la actividad del SNS y del nervio vago mediante la producción de metabolitos como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), dopamina, noradrenalina o la serotonina<sup>(3,4)</sup>.

Finalmente, la microbiota intestinal puede regular los niveles de presión arterial a través de la generación de metabolitos bacterianos. En este sentido, algunos productos del metabolismo bacteriano, como el N-óxido de trimetilamina (TMAO) que proviene del metabolismo de la L-carnitina y de la fosfatidilcolina, están asociados con disfunción endotelial y daño renal, lo cual puede exacerbar la HTA<sup>(18)</sup>. Por el contrario, la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butirato, propionato y acetato, los cuales provienen de la fermentación de la fibra dietética, mejoran la integridad de la barrera intestinal, modulan la inflamación y activan receptores acoplados a proteínas G (GPR41, GPR43), que regulan la presión arterial<sup>(19)</sup>. De hecho, estudios en modelos animales han demostrado que la administración de dietas ricas en fibra reduce significativamente los niveles de presión arterial mediante el aumento de la producción de AGCC<sup>(20)</sup>.

## Conclusiones

Existen numerosas evidencias de que la microbiota intestinal puede ejercer un papel fundamental en la fisiopatología de la HTA. Con el avance de las tecnologías ómicas y los estudios interdisciplinarios, el manejo de la HTA basado en la microbiota podría convertirse en una herramienta clave para combatirla e, incluso, mejorar la salud cardiovascular global.

## Bibliografía

1. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024; 45(38): 3912-4018.
2. Torstenson ES, Kovacs CP, Sun YV, Wilson OD, Robinson-Cohen C, Roumie CL, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nat Genet*. 2019; 51(1): 51-62.
3. Sun D, Xiang H, Yan J, He L. Intestinal microbiota: A promising therapeutic target for hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 970036.

4. Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z, et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2023; 45(1): 2195135.
5. Xia WJ, Xu ML, Yu XJ, Du MM, Li XH, Yang T, et al. Antihypertensive effects of exercise involve reshaping of gut microbiota and improvement of gut-brain axis in spontaneously hypertensive rat. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1-24.
6. Sharma RK, Yang T, Oliveira AC, Lobaton GO, Aquino V, Kim S, et al. Microglial cells impact gut microbiota and gut pathology in angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res*. 2019; 124(5): 727-36.
7. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017; 551(7682): 585-9.
8. Yan X, Jin J, Su X, Yin X, Gao J, Wang X, et al. Intestinal flora modulates blood pressure by regulating the synthesis of intestinal-derived corticosterone in high salt-induced hypertension. *Circ Res*. 2020; 126(7): 839-53.
9. Hsu CN, Chan JYH, Wu KLH, Yu HR, Lee WC, Hou CY, et al. Altered gut microbiota and its metabolites in hypertension of developmental origins: Exploring differences between fructose and antibiotics exposure. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5): 2674.
10. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V, et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circ Res*. 2017; 120(2): 312-23.
11. Palmu J, Salosensaari A, Havulinna AS, Cheng S, Inouye M, Jain M, et al. Association between the gut microbiota and blood pressure in a population cohort of 6953 individuals. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(15): e016641.
12. Silveira-Nunes G, Durso DF, Jr LRAO, Cunha EHM, Maioli TU, Vieira AT, Speziali E, et al. Hypertension is associated with intestinal microbiota dysbiosis and inflammation in a Brazilian population. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 258.
13. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitación N, Romero M, Yang T, Sánchez M, et al. Critical role of the interaction gut microbiota - sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure. *Front Physiol*. 2019; 10: 231.
14. Gutiérrez-Calabrés E, Ortega-Hernández A, Modrego J, Gómez-Gordo R, Caro-Vadillo A, Rodríguez-Bobada C, et al. Gut microbiota profile identifies transition from compensated cardiac hypertrophy to heart failure in hypertensive rats. *Hypertension*. 2020; 76(5): 1545-54.
15. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal barrier in human health and disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(23): 12836.
16. Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, Konrad L, Ryu M, Kumar Vr S, et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(1): 76-83.
17. Burnstock G, Loesch A. Sympathetic innervation of the kidney in health and disease: Emphasis on the role of purinergic cotransmission. *Auton Neurosci*. 2017; 204: 4-16.
18. Duttaroy AK. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: A review. *Nutrients*. 2021; 13(1): 144.
19. Tan JK, McKenzie C, Marino E, Macia L, Mackay CR. Metabolite-sensing G protein-coupled receptors—facilitators of diet-related immune regulation. *Annu Rev Immunol*. 2017; 35(1): 371-402.
20. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*. 2017; 135(10): 964-77.

# Implicación de la microbiota intestinal en el síndrome metabólico

Isabel Moreno Indias

*Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma Bionand. Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

*Correspondencia:* isabel.moreno@ibima.eu

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):131-133

La microbiota intestinal se ha convertido en un foco de gran interés para la ciencia traslacional, principalmente desde el cambio de paradigma que supuso el conocimiento que la microbiota además de tener un papel importante dentro la homeostasis del hospedador, también podría convertirse en un factor con el que desarrollar nuevas terapias debido a la capacidad de transformación que tenemos con diferentes estrategias.

Si bien en los últimos años se están desarrollando una gran plétora de herramientas dirigidas a modular directamente la microbiota, o incluso a miembros particulares de la microbiota como son el uso terapias de fagos, otras basadas en CRISPR-Cas9 o incluso drogas creadas para seleccionar un mecanismo particular de las bacterias; hasta el momento las estrategias de modulación no dirigidas son las que están más desarrolladas. De esta manera, en nuestro grupo de investigación venimos estudiando diferentes estrategias como la nutrición personalizada, los trasplantes fecales, el uso de prebióticos, probióticos o simbióticos, o incluso cómo el ejercicio cambia la microbiota para poder intervenir en la salud del hospedador a través de cambios en su microbiota.

Se denomina síndrome metabólico al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol HDL, la elevación de los triglicéridos, el aumento de la presión arterial y la hiperglucemia<sup>(1)</sup>. El síndrome metabólico se ha relacionada con la microbiota intestinal, por lo que podemos alterar la microbiota intestinal para mejorar el síndrome metabólico o al menos alguno de sus elementos.

Una buena forma de atacar al síndrome metabólico es cambiando a una buena alimentación. Así, la dieta mediterránea se ha demostrado que es la mejor pauta dietética tanto en el corto, como medio y largo plazo. En nuestro grupo, como parte del estudio multicéntrico PREDIMED-Plus, estamos estudiando la relación de la dieta mediterránea con la microbiota intestinal, en los pacientes de este estudio que son pacientes aquejados de síndrome metabólico. Así, en el primer estudio observamos que la dieta mediterránea es capaz de modular la microbiota intestinal. Además, la restricción calórica añade mejoras metabólicas que podrían estar relacionadas con los cambios de la microbiota intestinal. De hecho, los cambios en el perfil de microbiota intestinal estaban relacionados con los cambios antropométricos y bioquímicos del hospedador. Así, este trabajo identificó que incluso con patrones dietéticos saludables similares, la adición de un programa de intervención con restricción calórica y actividad física podría tener un beneficio significativo sobre los factores de riesgo de ECV potencialmente modulados a través de la microbiota intestinal<sup>(2)</sup>.

Continuando dentro del estudio, quisimos centrarnos en otras variables relacionadas con la dieta mediterránea, como es la actividad física. Así, observamos que los sujetos con mayor aumento de actividad física también sufrieron los principales cambios en el perfil de la microbiota intestinal asociados a mejoras en el metabolismo del hospedador. Nuestro estudio demuestra que la actividad física en el contexto de un estilo de vida mediterráneo indujo un cambio en la microbiota intestinal<sup>(3)</sup>.

La enfermedad de hígado graso no alcohólico se ha reconocido como el componente hepático del síndrome metabólico, siendo la resistencia a la insulina el mecanismo fisiopatológico en común que conecta a estas enfermedades<sup>(4)</sup>. Categorizando a nuestros pacientes de acuerdo a los niveles de esteatosis (índice HSI) y fibrosis (índice FIB4), observamos que eran modificables con una intervención de estilo de vida basada en la dieta mediterránea, y que estos cambios estaban relacionados con la microbiota intestinal. Los pacientes que sufrían una mayor reversión en los índices, sufrieron los mayores cambios en su microbiota intestinal también, por lo que se puso de manifiesto la importancia del estilo de vida en la interrelación de la microbiota y el estado metabólico del paciente<sup>(5)</sup>.

Continuando con otros métodos para modificar la microbiota, tenemos los prebióticos. En nuestro grupo hemos estudiado cómo diferentes alimentos que tienen carácter prebiótico debido a sus características nutricionales como el vino tinto o la cerveza con polifenoles que pueden intervenir con la microbiota, son capaces de cambiar el perfil de microbiota intestinal. Así, el consumo crónico moderado de vino tinto, es capaz de hacer desaparecer las diferencias en el perfil de la microbiota intestinal entre pacientes con síndrome metabólico y voluntarios sanos<sup>(6)</sup>. Por otro lado, en cuanto al consumo de cerveza, observamos que los pacientes con síndrome metabólico eran los que más veían alterada su microbiota intestinal, ya en que los voluntarios control apenas se observaban cambios<sup>(7)</sup>. De igual manera, cuando la composición de carbohidratos de la cerveza se veía modificada incluyendo fibras alimentarias como la isomaltulosa y maltodextrina resistente, se favoría el crecimiento de *Parabacteroides*, lo que estaba relacionado con la mejora de la sensibilidad a la insulina<sup>(8)</sup>.

El uso de drogas antibióticas, también puede usarse para cambiar la microbiota intestinal. Las terapias antibióticas modulan la microbiota intestinal y estos cambios se relacionan con cambios en el metabolismo del hospedador. Por ejemplo, el tratamiento erradicador de *Helicobacter Pylori* produce un incremento de bacterias productoras de SCFAs y de bacterias que pueden eliminar glucosa como *Megamonas*, *Rikenellaceae* y *Butyricimonas* que están relacionadas con a mejora de la homeostasis de glucosa<sup>(9)</sup>. Además, el tratamiento erradicador de *H. pylori* podría mejorar el metabolismo de carbohidratos posiblemente a través del incremento de la secreción de GLP-1<sup>(10)</sup> y también podría mejorar el metabolismo lipídico aumentando el HDL. Cambios en bacterias específicas como *P. copri*, *Lachnobacterium*, *Delsulfovibrio*, y *Rikenellaceae* estarían relacionados con este aumento<sup>(11)</sup>.

Por otro lado, el uso de simbióticos también hemos probado que puede usarse para mejorar algunas de las manifestaciones del síndrome metabólico como el alivio de la obesidad, mejorando la eficacia de la pérdida de peso. Así, hemos observado que el uso de una dieta cetogénica muy baja

en calorías en combinación con un simbiótico, en este caso *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* con fibra prebiótica, ayudaba a perder más peso posiblemente a través de la mejora de la inflamación sistémica<sup>(12)</sup>.

Pero si hay una intervención por excelencia en cuanto a la microbiota intestinal, todos sabemos que son los trasplantes fecales de microbiota (FMT). Sin embargo, si bien en otras enfermedades ha tenido una eficacia muy alta como en el caso de *Clostridioides difficile*, en las enfermedades metabólicas esto ya no es tan patente. Así, se ha observado que si bien puede estar relacionado con pequeñas mejoras de la resistencia a la insulina, su efecto es muy transitorio, no llegando más allá de las 6 semanas en individuos con síndrome metabólico<sup>(13)</sup>. Así, nosotros hemos querido seguir probando, realizando FMT de sujetos sanos delgados en pacientes con obesidad y diabetes. Lo que hemos observado es de nuevo que los cambios en microbiota son mínimos y transitorios, de igual manera que lo reflejado en la clínica<sup>(14)</sup>.

Sin embargo, si algo hemos aprendido de los modelos animales con FMTs es que es una potente herramienta la cual se puede ajustar con otros factores como la dieta para poder hacer una colonización más exitosa que provoque mayores cambios<sup>(15)</sup>. Además, es muy importante que las investigaciones en humanos se valgan de estos modelos para entender primero lo que sucede, cómo los cambios que observamos pueden o no ser transferibles y si el fenotipo también es transferible. Además de entender lo que se necesita que realmente suceda para obtener el resultado pretendido, de tal manera que aprendamos a ajustar los requerimientos de la microbiota para que pueda aprovecharse todo su potencial y poder explotarlo.

Dada nuestra historia evolutiva de simbiosis con la microbiota intestinal, si de algo podemos estar seguros, es de que nos ayudará a desarrollar la llamada medicina personalizada o de precisión. Además, para que la investigación traslacional se vea beneficiada de todo el potencial de las terapias basadas en microbiota, necesitamos de otras herramientas como la inteligencia artificial o el machine learning que nos ayuden a encontrar relaciones que no pueden ser observadas con técnicas estadísticas clásicas. De esta manera, las terapias basadas en la ciencia de la microbiota intestinal tienen una cabida en el futuro en la lucha contra las enfermedades metabólicas.

## Bibliografía

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365(9468): 1415-28.
2. Muralidharan J, Moreno-Indias I, Bulló M, Lopez JV, Corella D, Castañer O, et al. Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study. *Am J Clin Nutr*. 2021; 114(3): 1148-58.
3. Ruiz-Limón P, Muralidharan J, Gomez-Perez AM, Murri M, Vioque J, Corella D, et al. Physical activity shifts gut microbiota structure in aged subjects with overweight/obesity and metabolic syndrome. *Biol Sport*. 2024; 41(3): 47-60.

4. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015; 149(2): 379-88; quiz e15-6.
5. Gómez-Pérez AM, Ruiz-Limón P, Salas-Salvado J, Vioque J, Corella D, Fitó M, et al. Gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease: a PREDIMED-Plus trial sub analysis. *Gut Microbes*. 2023; 15(1): 2223339.
6. Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, Andrés-Lacueva C, Cardona F, Tinahones F, Queipo-Ortuño MI. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct*. 2016; 7(4): 1775-87.
7. 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.
8. Mateo-Gallego R, Moreno-Indias I, Bea AM, Sánchez-Alcoholado L, Fumanal AJ, Quesada-Molina M, et al. An alcohol-free beer enriched with isomaltulose and a resistant dextrin modulates gut microbiome in subjects with type 2 diabetes mellitus and overweight or obesity: a pilot study. *Food Funct*. 2021;12(8): 3635-46.
9. Martín-Núñez GM, Cornejo-Pareja I, Coin-Aragüez L, Roca-Rodríguez MDM, Muñoz-Garach A, Clemente-Postigo M, et al. *H. pylori* eradication with antibiotic treatment causes changes in glucose homeostasis related to modifications in the gut microbiota. *PLoS One*. 2019; 14(3): e0213548.
10. Cornejo-Pareja I, Martín-Núñez GM, Roca-Rodríguez MM, Cardona F, Coin-Aragüez L, Sánchez-Alcoholado L, et al. *h. pylori* eradication treatment alters gut microbiota and GLP-1 secretion in humans. *J Clin Med*. 2019; 8(4): 451.
11. Martín-Núñez GM, Cornejo-Pareja I, Roca-Rodríguez MDM, Clemente-Postigo M, Cardona F, Fernández-García JC, et al. *H. pylori* eradication treatment causes alterations in the gut microbiota and blood lipid levels. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 417.
12. Gutiérrez-Repiso C, Hernández-García C, García-Almeida JM, Bellido D, Martín-Núñez GM, Sánchez-Alcoholado L, et al. Effect of synbiotic supplementation in a very-low-calorie ketogenic diet on weight loss achievement and gut microbiota: a randomized controlled pilot study. *Mol Nutr Food Res*. 2019; 63(19): e1900167.
13. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012; 143(4): 913-6.e7.
14. Gómez-Pérez AM, Muñoz-Garach A, Lasserrrot-Cuadrado A, Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Microbiota transplantation in individuals with type 2 diabetes and a high degree of insulin resistance. *Nutrients*. 2024; 16(20): 3491.
15. Moreno-Indias I, Lundberg R, Krych L, Metzдорff SB, Kot W, Sørensen DB, et al. A humanized diet profile may facilitate colonization and immune stimulation in human microbiota-colonized mice. *Front Microbiol*. 2020; 11: 1336.

# La microbiota en la encrucijada de la 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. 2025;6(1):134-136

Los microorganismos que habitan en el tracto intestinal (microbiota) y su genoma y moléculas bioactivas (microbioma) influyen en el funcionamiento de diversos órganos y sistemas del organismo humano y, así, en diversos aspectos de la salud y la enfermedad, incluyendo el riesgo, pronóstico, y respuesta a las terapias frente a múltiples patologías, incluidas la obesidad y sus comorbilidades metabólicas, como la diabetes tipo 2.

La relación entre la microbiota y la obesidad está conectada muy especialmente con la dieta, debido a que las dietas hipercalóricas (ricas en grasas saturadas y azúcares sencillos) constituyen uno de los principales factores desencadenantes de la obesidad y, a su vez, la dieta es uno de los principales moduladores de la composición y funciones de la microbiota intestinal (Breuninger et al., 2021). Además, la microbiota intestinal contribuye a la conversión de los componentes de la dieta en otros compuestos bioactivos, modificando sus efectos sobre la salud.

La microbiota intestinal de sujetos con obesidad, pre-diabetes y diabetes ha mostrado desviaciones con respecto a la microbiota de individuos metabólicamente sanos (Rothschild et al., 2021; Takeuchi et al., 2023). La transferencia de la microbiota de sujetos con patologías metabólicas a sujetos sanos también ha permitido replicar algunas de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad (intolerancia a la glucosa, resistencia insulínica, etc.), confirmando la relación causal en modelos animales y humanos (Ridaura et al., 2013), aunque su configuración sea dependiente de la dieta del sujeto. En la última década se han realizado multitud de estudios observacionales con el fin de identificar qué características de la microbiota (taxonómicas o funcionales) podría

contribuir o incrementar el riesgo de desarrollar obesidad y diabetes. Entre estas se han identificado reducciones en diversidad de especies bacterianas y de los genes implicados en la producción de butirato, así como incrementos en aquellos implicados en el metabolismo de monosacáridos, y en la abundancia de potenciales patógenos (Byndloss et al., 2023; Rothschild et al., 2021; Takeuchi et al., 2023). Aunque no existen biomarcadores consenso basados en el microbioma de la obesidad o diabetes, estos estudios han permitido identificar posibles especies y cepas microbianas y metabolitos con los que avanzar en la comprensión de los mecanismos de acción y el posible uso de estrategias basadas en el microbioma como coadyuvantes en la lucha contra la obesidad y la diabetes.

La microbiota intestinal ha demostrado estar implicada especialmente en la regulación de la producción y acción de las hormonas enteroendocrinas que controlan la ingesta, el apetito y el metabolismo energético a través de rutas endocrinas y neurales. La ingesta excesiva de alimentos hipercalóricos provoca una desensibilización de los mecanismos por los que percibimos, respondemos y transmitimos las señales de los alimentos a otros órganos y al cerebro, y que son esenciales para controlar adecuadamente el equilibrio energético. Por ejemplo, las dietas hipercalóricas alteran la producción de hormonas intestinales (secretadas por las células enteroendocrinas) y la transmisión de sus señales a través del sistema nervioso entérico, las fibras aferentes vagales y otras rutas de señalización que, en última instancia, controlan el apetito a nivel central (el núcleo del tracto solitario y el hipotálamo) y el metabolismo de la glucosa. Por el contrario, dietas ricas en fibra favorecen la genera-

ción de metabolitos resultantes de la fermentación microbiana, como los ácidos grasos de cadena corta, que ejercen un efecto trófico y potencian la producción de hormonas enteroendocrinas como la coleocistoquinina (CCK), el péptido tirosina-trirosina (PYY), el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) (Delzenne et al., 2020). Estas hormonas se segregan después de la ingesta para inducir saciedad (CCK, GLP-1 y PYY), la secreción de ácidos biliares que facilitan la digestión (CCK) y la secreción de insulina (GLP-1) que controla el metabolismo de la glucosa, entre otras funciones. Debido a su importancia, análogos de GLP-1 se utilizan para tratar la diabetes y, más recientemente, la obesidad con complicaciones metabólicas.

En nuestro grupo estamos investigando qué bacterias del ecosistema intestinal humano pueden contribuir a la inducción de la producción de hormonas enteroendocrinas y su señalización para controlar la ingesta y el metabolismo de la glucosa en la obesidad. Por ejemplo, estamos trabajando con una cepa de la especie *Holdemanella biformis* que mejora la tolerancia a la glucosa y reduce la hiperglicemia asociada a la obesidad y la resistencia insulínica en el hígado, mediante mecanismos neuroendocrinos en modelos murinos de obesidad inducida por la dieta (Romaní-Pérez et al., 2021). En concreto, esta bacteria normaliza las concentraciones plasmáticas de PYY y GLP-1, que regulan la homeostasis de glucosa, y aumenta la expresión de los genes precursores en el intestino grueso. El aumento de la producción de estas hormonas se ha asociado al aumento de las concentraciones de ácidos grasos de cadena larga (MUFAS y PUFAS) en la luz intestinal, 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). *H. biformis* también incrementa la expresión de los receptores de la hormona GLP-1 en el intestino delgado y, posiblemente, mejora la señalización de esta hormona a través de neuronas de los aferentes vagales al cerebro y, posteriormente, al hígado, mitigando la resistencia insulínica inducida por la dieta. Asimismo, otros metabolitos, como los ácidos biliares secundarios hidroxilados derivados de la acción de componentes de la microbiota, también pueden contribuir a la inducción de la producción de GLP-1 mediante la activación de la señalización TGR5/GLP-1R en modelos experimentales (Makki et al., 2023). Componentes estructurales de las células bacterianas, como el lipopolisacárido (LPS) o el muramil dipéptido (MDP) también podrían activar la producción de hormonas enteroendocrinas en las células L a través de receptores de reconocimiento tipo Toll (TLR) de inmunidad innata (Lebrun et al., 2017).

En los últimos años también se están investigando posibles interacciones entre la microbiota y los fármacos anti-diabéticos, lo que podría ayudar a predecir y mejorar su eficacia e incluso su diseño. Los primeros hallazgos indicaron

que la microbiota intestinal podría potenciar los efectos de la metformina a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta (butirato y propionato) y ácidos biliares, pero también podrían contribuir a efectos gastrointestinales adversos al producirse incrementos en las concentraciones de enterobacterias (Byndloss et al., 2024). Estudios posteriores se han centrado en inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4; enzima que inactiva las incretinas como el GLP-1), la  $\alpha$ -glucosidasa y el cotransportador de sodio-glucosa (Byndloss et al., 2024). En concreto en sujetos con diabetes nuestro grupo ha detectado aumentos en la presencia de bacterias y genes que codifican una actividad similar a la actividad DPP4 en bacterias intestinales. Además, demostramos que la administración por vía oral de una cepa de *E. coli* que sobre-expresaba una de las enzimas bacterianas podría reducir los niveles de GLP-1 en modelos animales (Olivares et al., 2024).

Las dietas hipercalóricas inducen una inflamación crónica de bajo grado, comúnmente conocida como meta-inflamación, involucrada en el desarrollo de comorbilidades asociadas a la obesidad, como la diabetes tipo 2 (Khan et al., 2021). Actualmente, el intestino es uno de los órganos diana de las investigaciones ya que es el primero expuesto a las dietas inflamatorias y podría estar implicado en el origen de la inflamación asociada a la obesidad y su expansión a nivel sistémico (Liébana-García et al., 2021). En individuos con obesidad se observa una inducción de una respuesta inflamatoria de tipo 1, caracterizada por un aumento de los linfocitos T auxiliares de tipo 1 (Th1) y las células linfoides innatas del grupo 1 (ILC1) y las células citotóxicas T CD8+, así como de macrófagos activados y citocinas efectoras (TNF- $\alpha$ , el IFN- $\gamma$  y la IL-1 $\beta$ ). Esta respuesta inflamatoria puede afectar las uniones estrechas entre las células epiteliales y aumentar la permeabilidad intestinal descrita en la obesidad, causando disfunción metabólica (Khan et al., 2021; Liébana-García et al., 2021). Estudios en modelos experimentales muestran, sin embargo, que la administración de ciertas bacterias intestinales y/o fibra dietética puede contribuir a reparar el daño de las dietas hipercalóricas en la integridad del intestino y la respuesta inflamatoria y así mitigar la disfunción metabólica. Entre las cepas que nosotros hemos evaluado se incluye una de la especie *Bacteroides uniformis*. Esta 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. Asimismo, esta bacteria 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, sin afectar la producción de hormonas enteroendocrinas (Romaní-Pérez et al., 2024). Además, la administración conjunta de esta cepa con una fuente de fibra rica en arabinosilanos amplificaba su efecto sobre el peso y la adiposidad y la función barrera intestinal,

incrementando la proporción de células linfoides innatas de tipo 3 en modelos murinos (López-Almela et al., 2021). Una cepa de la especie *Akkermansia muciniphila* con efectos positivos sobre el peso y grasa corporal en modelos animales, ha demostrado actuar restableciendo la capa de mucus y fortaleciendo la función barrera intestinal y reduciendo la inflamación, mediante la interacción de una proteína de superficie (Amuc\_1100) con el TLR2, entre otros posibles mecanismos (Plovier et al., 2017).

En resumen, pese a que la comprensión de la relación entre la microbiota intestinal, la obesidad y sus comorbilidades es todavía limitada, se están produciendo importantes avances en la identificación de bacterias, componentes estructurales de las mismas y metabolitos que se producen como consecuencia de interacciones con la dieta y el hospedador y que pueden estar implicados en la obesidad y su solución, junto con hábitos de vida saludables y posiblemente ayudar a mejorar la eficacia de los fármacos.

## Agradecimientos

Proyecto del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MCIU) (PID2023-150693OB-I00) y ayuda de la Agencia Estatal de Investigación (AEI)/MCIU al IATA como Centro de Excelencia Severo Ochoa (Ref. CEX2021-001189-S).

## Bibliografía

- Breuninger TA, Wawro N, Breuninger J, Reitmeier S, Clavel T, Six-Merker J, et al. Associations between habitual diet, metabolic disease, and the gut microbiota using latent Dirichlet allocation. *Microbiome*. 2021; 9(1): 61.
- Byndloss M, Devkota S, Duca F, Niess JH, Nieuwdorp M, Orho-Melander M, et al. The gut microbiota and diabetes: research, translation, and clinical applications - 2023 Diabetes, Diabetes Care, and Diabetologia Expert Forum. *Diabetologia*. 2024; 67(9): 1760-82.
- 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.
- Khan S, Luck H, Winer S, Winer DA. Emerging concepts in intestinal immune control of obesity-related metabolic disease. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 2598.
- Lebrun LJ, Lenaerts K, Kiers D, Pais de Barros JP, Le Guern N, Plesnik J, et al. Enteroendocrine L cells sense LPS after gut barrier injury to enhance GLP-1 secretion. *Cell Rep*. 2017; 21(5): 1160-8.
- 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.
- 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.
- Makki K, Brolin H, Petersen N, Henricsson M, Christensen DP, Khan MT, et al. 6 $\alpha$ -hydroxylated bile acids mediate TGR5 signalling to improve glucose metabolism upon dietary fiber supplementation in mice. *Gut*. 2023; 72(2): 314-24.
- Olivares M, Hernández-Calderón P, Cárdenas-Brito S, Liébana-García R, Sanz Y, Benítez-Páez A. Gut microbiota DPP4-like enzymes are increased in type-2 diabetes and contribute to incretin inactivation. *Genome Biol*. 2024; 25(1): 174.
- Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med*. 2017; 23(1): 107-13.
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013; 341(6150): 1241214.
- Romaní-Pérez M, López-Almela I, Bullich-Vilarrubias C, Rueda-Ruzafa L, Gómez Del Pulgar EM, Benítez-Páez A, et al. *Holdemanella bififormis* improves glucose tolerance and regulates GLP-1 signaling in obese mice. *FASEB J*. 2021; 35(7): e21734.
- Romaní-Pérez M, López-Almela I, Bullich-Vilarrubias C, Evtoski Z, Benítez-Páez A, Sanz Y. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 requires adaptive immunity to improve glucose tolerance but not to prevent body weight gain in diet-induced obese mice. *Microbiome*. 2024; 12(1): 103.
- Rothschild D, Leviatan S, Hanemann A, Cohen Y, Weissbrod O, Segal E. An atlas of robust microbiome associations with phenotypic traits based on large-scale cohorts from two continents. *PLoS One*. 2022; 17(3): e0265756.
- Takeuchi T, Kubota T, Nakanishi Y, Tsugawa H, Suda W, Kwon AT, et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. *Nature*. 2023; 621(7978): 389-95.

# Microbiota intestinal y función cognitiva: ¿más que asociaciones?

José Manuel Fernández-Real

*Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition. Dr. Josep Trueta Hospital. Girona. Girona Biomedical Research Institute (IDIBGI), Girona. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Girona. Department of Medical Sciences. School of Medicine. Girona.*

*Correspondencia: jmfreal@idibgi.org*

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):137-138

## Resumen

La conexión microbiota-intestino-cerebro ha emergido como un objetivo novedoso en la cognición, un ámbito con eficacia terapéutica limitada. Hasta hace poco, el campo estaba dominado por estudios preclínicos o investigaciones con bajo poder estadístico, enfocadas en trastornos cognitivos mayores, sin abordar la funcionalidad del microbioma, su naturaleza composicional ni los factores de confusión. En nuestros estudios<sup>(1-8)</sup>, aplicamos un enfoque multi-ómico que combina modelos preclínicos con diferentes cohortes humanas, incluidas personas con alteraciones cognitivas leves. Las funciones y metabolitos microbianos, particularmente aquellos relacionados con el metabolismo del glutamato/GABA, tirosina y la prolina se vincularon a la cognición y estados depresivos. Las alteraciones en la dinámica cerebral global estudiadas mediante resonancia magnética funcional se asociaron tanto con déficits cognitivos como con las concentraciones circulantes de diferentes metabolitos. En ratones, la suplementación con algunos metabolitos determinó cambios en los déficits cognitivos y/o estados depresivos. Además, el trasplante de microbiota humana indujo alteraciones emocionales y cognitivas en ratones y modificó genes de la corteza prefrontal. En *Drosophila*, la inhibición mediada por RNAi de diferentes genes, junto con la mono-asociación con algunas bacterias, también determinaron cambios en la cognición. En resumen, dirigir los esfuerzos hacia cambios en el microbioma a través de variaciones en la composición de la dieta puede abrir nuevas oportunidades y añadir estra-

tegias complementarias en el tratamiento y/o prevención de alteraciones cognitivas.

## Financiación

Este trabajo ha sido financiado, parcialmente por el Instituto de Salud Carlos III (Madrid, España) por las subvenciones de investigación PI15/01934, PI18/01022, y PI21/01361.

## Bibliografía

1. Castells-Nobau A, Puig I, Motger-Albertí A, de la Vega-Correa L, Rosell-Díaz M, Arnoriaga-Rodríguez M, et al. Microviridae bacteriophages influence behavioural hallmarks of food addiction via tryptophan and tyrosine signalling pathways. *Nat Metab.* 2024; 6(11): 2157-86.
2. Castells-Nobau A, Mayneris-Perxachs J, Fernández-Real JM. Unlocking the mind-gut connection: Impact of human microbiome on cognition. *Cell Host Microbe.* 2024; 32(8): 1248-63.
3. Samulénaitė S, García-Blanco A, Mayneris-Perxachs J, Domingo-Rodríguez L, Cabana-Domínguez J, Fernández-Castillo N, et al. Gut microbiota signatures of vulnerability to food addiction in mice and humans. *Gut.* 2024; 73(11): 1799-815.
4. Mayneris-Perxachs J, Arnoriaga-Rodríguez M, Garre-Olmo J, Puig J, Ramos R, Trelis M, et al. Presence of *Blastocystis* in gut microbiota is associated with cognitive traits and decreased executive function. *ISME J.* 2022; 16(9): 2181-97.
5. Mayneris-Perxachs J, Castells-Nobau A, Arnoriaga-Rodríguez M, Martín M, de la Vega-Correa L, Zapata C, et al. Microbiota alterations in proline metabolism impact depression. *Cell Metab.* 2022; 34(5): 681-701.e10.
6. Mayneris-Perxachs J, Castells-Nobau A, Arnoriaga-Rodríguez M, Garre-Olmo J, Puig J, Ramos R, et al. Caudovirales bacteriophages are associated with improved executive function and memory in flies, mice, and humans. *Cell Host Microbe.* 2022; 30(3): 340-56.e8.

7. Arrioriaga-Rodríguez M, Mayneris-Perxachs J, Contreras-Rodríguez O, Burokas A, Ortega-Sanchez JA, Blasco G, et al. Obesity-associated deficits in inhibitory control are phenocopied to mice through gut microbiota changes in one-carbon and aromatic amino acids metabolic pathways. *Gut*. 2021; 70(12): 2283-96.
8. Arrioriaga-Rodríguez M, Mayneris-Perxachs J, Burokas A, Contreras-Rodríguez O, Blasco G, Coll C, et al. Obesity impairs short-term and working memory through gut microbial metabolism of aromatic amino acids. *Cell Metab*. 2020; 32(4): 548-60.e7.

# Comunicaciones Orales

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):139-148

## USOS CLÍNICOS-INMUNONUTRICIÓN

**La suplementación con eritropoyetina induce disbiosis de la microbiota intestinal y afecta a la inmunidad de la mucosa en modelo de ratón.** Sarrabayrouse G<sup>1</sup>, Joulain C<sup>1</sup>, Bessoles S<sup>1</sup>, Chiron A<sup>1,2</sup>, Hacein-Bey Abina S<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Unité des technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé. Université Paris Cité. CNRS, INSERM, UTCBS. Paris, France.

<sup>2</sup>Clinical Immunology Laboratory, Groupe Hospitalier Universitaire Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux

**Introducción.** Las alteraciones de la homeostasis intestinal afectan a las respuestas inmunitarias periféricas y favorecen la aparición de patologías, como las alergias y los cánceres. La eritropoyetina (EPO) es una citocina utilizada para corregir la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica o cáncer. El tratamiento con esta citoquina induce a veces efectos adversos graves, como la progresión tumoral en pacientes con cáncer. Estos efectos secundarios pueden estar asociados a los efectos pleiotrópicos de esta citocina en diferentes tejidos. Sin embargo, el impacto de esta citocina terapéutica en la homeostasis del tracto intestinal no se ha investigado previamente en detalle. En nuestro estudio, desarrollamos un modelo de ratón para evaluar los efectos de la EPO en la homeostasis digestiva.

**Métodos.** Ratones fueron tratados con EPO o PBS durante 4 semanas. Los ratones fueron eutanasiados los días 14, 21 o 28 y se tomaron muestras de sangre de heces y de tejidos para analizar el efecto del tratamiento y evaluar las alteraciones de la microbiota fecal y de la inmunidad digestiva.

**Resultados.** En nuestro modelo de suplementación con EPO durante 28 días, observamos una disbiosis de la microbiota fecal, caracterizada por un aumento de la carga bacteriana, una disminución de la diversidad bacteriana y cambios taxonómicos. En cuanto al sistema inmunitario de la mucosa, el tratamiento

redujo las proporciones de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (células Treg, Tr17 y Th17), de las células plasmáticas IgA-positivas y de una población de macrófagos implicados en el control de las respuestas inmunitarias a la EPO solo en el intestino delgado.

**Conclusiones.** Nuestros resultados identifican por primera vez el efecto de la EPO sobre la homeostasis digestiva y plantean interrogantes sobre la implicación de las alteraciones inducidas por la EPO en la microbiota intestinal y los efectores inmunitarios en el control de las respuestas inmunitarias intestinales y periféricas

**MVT201 - Un medicamento biológico basado en microbiota intestinal para prevenir enfermedades infecciosas resistentes a antibióticos.** Manrique Ronquillo P, Ríos-Covián D, Barrientos Soto D, Ojeda Suárez A, Montero Ordóñez I, Hidalgo Cantabrana C, Martínez Álvarez N. *Microviable Therapeutics*.

**Introducción.** La eficacia del trasplante de microbiota fecal para prevenir infecciones causadas por microorganismos multiresistentes a antibióticos (MDROs) es superior a los tratamientos antibióticos en algunas indicaciones. Esto ha propiciado el desarrollo y comercialización de terapias basadas en microbiota intestinal (*Microbiome-based therapeutics*, MBTx en inglés). Actualmente, existen tres MBTx aprobados para prevenir infecciones recurrentes por *C. difficile*. No obstante, al ser tratamientos basados en muestras fecales, es fundamental maximizar su bioseguridad. Por ello, el objetivo de este trabajo es desarrollar un MBTx con un perfil de bioseguridad mejorado y enfocado en la prevención y tratamiento de infecciones por MDROs.

**Metodología.** El desarrollo tecnológico de MVT201 está basado en una tecnología patentada que permite separar la fracción microbiana y eliminar el resto de componentes fecales con posibles efectos nocivos. La microbiota separada, se liofiliza y

encapsula, para su administración oral en distintas indicaciones. En este trabajo se analizó la composición, la viabilidad, la estabilidad, y la bioseguridad de MVT201 mediante ensayos microbiológicos, moleculares y bioinformáticos. Asimismo, se demostró la eficacia de MVT201 en un ensayo murino de infección intestinal.

**Resultados.** Los resultados demuestran que la microbiota intestinal separada y presente en MVT201 representa el ecosistema bacteriano completo de un individuo sano, y tiene alta viabilidad bacteriana. Asimismo, se constató que la administración de MVT201 es segura y reduce la presencia del patógeno en el intestino hasta un 99%. Por último, se ha demostrado que el proceso de separación de la microbiota reduce significativamente la cantidad de sustancias potencialmente tóxicas en el producto final MVT201 comparado con FMT tradicional o cápsulas fecales.

**Conclusiones.** MVT201 es un medicamento biológico en investigación, basado en microbiota intestinal, con eficacia para reducir infecciones con MDROs demostrada en modelos preclínicos y con un perfil de bioseguridad mejorado respecto a los actuales tratamientos comercializados.

**Impacto de la obesidad maternal sobre el perfil metagenómico en lactantes alimentados con lactancia materna.** Sebastiani G<sup>1</sup>, Ramos-Triguero A<sup>2</sup>, Vieiros M<sup>2</sup>, Navarro-Tapia E<sup>3</sup>, Tarjuelo R<sup>1</sup>, Tarrida C<sup>1</sup>, Paltrinieri AL<sup>1</sup>, Pascual M<sup>1</sup>, Cortés R<sup>1</sup>, González-Torres P<sup>4</sup>, Andreu-Fernández V<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona. <sup>2</sup>IDIBAPS. <sup>3</sup>Valencian International University (VIU). <sup>4</sup>Microomics.

**Introducción/objetivos.** La obesidad materna, la nutrición durante el embarazo y el tipo de parto son factores clave en la colonización y desarrollo de la microbiota intestinal neonatal. Este estudio tiene como objetivo analizar cómo la obesidad materna afecta a la microbiota intestinal del lactante a los 4 meses, considerando también el impacto de la lactancia materna y el tipo de parto.

**Metodología.** Se reclutaron 62 mujeres embarazadas (31 con normopeso y 31 con obesidad o sobrepeso). Se realizaron análisis metagenómicos de las muestras fecales de los neonatos a los 4 meses. El análisis de diversidad microbiana incluyó índices de diversidad alfa y beta, y se evaluó la abundancia diferencial en cuanto a filos y géneros bacterianos.

**Resultados.** Aunque no observamos diferencias significativas en cuanto a la riqueza de especies entre grupos, sí que observamos cambios significativos en la composición microbiana según el tipo de parto y el BMI materno. Neonatos nacidos por cesárea presentaron menor abundancia de *Bacteroides* y *Parabacteroides* y mayor representación de enterobacterias como *Klebsiella* y proteobacterias, consideradas marcadores de inestabilidad microbiana. La obesidad materna modificó los efectos típicos del parto vaginal, mostrando una mayor variabilidad en los perfiles microbianos.

**Conclusiones.** El tipo de parto y la obesidad materna ejercen influencia combinada y significativa en la composición de la microbiota intestinal neonatal. Los resultados confirman que la cesárea altera la abundancia de géneros clave, manteniendo una firma microbiológica distinta a los nacidos por vía vaginal que no revierte tras 4 meses de lactancia materna. Además, la obesidad materna parece modular estos efectos, introduciendo una mayor variabilidad microbiana y reduciendo los beneficios del parto vaginal en la colonización inicial. Estos hallazgos subrayan la importancia de la nutrición materna, promover el parto vaginal y la alimentación con lactancia materna para favorecer un desarrollo microbiano neonatal óptimo

**El postbiótico *Pediococcus acidilactici* (pA1c®HI) mejora el control de la glucemia en ratones con diabetes tipo 2 inducida por una dieta rica en grasas.** Barajas MÁ<sup>1</sup>, Cabello-Olmo M<sup>1</sup>, Oneca M<sup>2</sup>, Urtasun R<sup>1</sup>, Pajares MJ<sup>1</sup>, Goñi S<sup>1</sup>, Yavorov-Dayliev D<sup>2</sup>, Iturria I<sup>2</sup>, Ayo J<sup>2</sup>, Encío IJ<sup>1</sup>, Araña M<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. <sup>2</sup>Genbioma Aplicaciones S.L.

**Objetivo.** Los probióticos inactivados por calor, también conocidos como postbióticos, han surgido como una alternativa a los probióticos vivos y han demostrado ser una buena estrategia nutricional para abordar disfunciones metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 (DT2). El presente estudio tuvo como objetivo evaluar las propiedades antidiabéticas de un *Pediococcus acidilactici* inactivado por calor (pA1c®HI) en ratones alimentados con una dieta rica en grasas (HFD).

**Materiales y métodos.** Los animales recibieron HFD o HFD enriquecida con el postbiótico pA1c®HI vs. el probiótico vivo pA1c®. Se determinaron glucemia y peso corporal al inicio y cada 15 días, así como marcadores bioquímicos séricos, la expresión génica y los cambios histológicos después de 15 semanas de suplementación. También se analizó por metagenómica los cambios que se produjeron en la microbiota.

**Resultados.** El postbiótico pA1c®HI ejerció un efecto beneficioso en el metabolismo de la glucosa en los ratones sometidos a HFD. Además, la suplementación con pA1c®HI retrasó la ganancia de peso, atenuó la adipogénesis y protegió del daño hepático de manera más eficiente que pA1c®. En el tejido adiposo, pA1c®HI disminuyó significativamente los marcadores de lipogénesis de novo y almacenamiento de grasa. La cuantificación inmunohistoquímica del GLP-1 colónico reveló un área GLP-1+ aumentada en el grupo pA1c®HI con respecto al resto de grupos. El análisis de la microbiota indicó que la suplementación con pA1c®HI condujo a un aumento de géneros beneficiosos como *Atopostipes*, al tiempo que redujo la abundancia de *Fusibacter* y *Clostridium cluster XVIII*, que están asociados con la obesidad.

**Conclusiones.** Los resultados observados muestran que la administración de pA1c®HI fue efectiva en regulación de la

glucemia de los ratones alimentados con HFD, sugiriendo que la viabilidad de esta cepa de *Pediococcus acidilactici* no es necesaria para preservar sus propiedades beneficiosas en el contexto del tratamiento de la DT2.

**Modulación de la microbiota intestinal con productos de panadería reformulados nutricionalmente, en niños con sobrepeso/obesidad.** Rueda-De Torre I<sup>1</sup>, Plaza-Díaz J<sup>2</sup>, Benedicto-Toboso M<sup>1</sup>, Miguel-Berges M<sup>1</sup>, De Miguel-Etayo P<sup>1</sup>, Saldaña G<sup>3</sup>, Luengo E<sup>4</sup>, Moreno LA<sup>1</sup>, Santaliestra-Pasías AM<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*Growth, Exercise, Nutrition and Development (GENUD) Research Group, Universidad de Zaragoza, Zaragoza; Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón); Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición.* <sup>2</sup>*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada; Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional de La Rioja, Logroño; Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (IBS. Granada).* <sup>3</sup>*Novapan S.L, Zaragoza.* <sup>4</sup>*Nuevas tecnologías del procesado de alimentos, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, Zaragoza.*

**Introducción/objetivos.** La obesidad infantil es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y se asocia con alteraciones en la microbiota intestinal. Los productos a base de cereales, consumidos frecuentemente por los niños, suelen tener perfiles nutricionales inadecuados. Reformular nutricionalmente estos productos podría modular positivamente la microbiota intestinal. Este estudio evaluó el efecto del consumo de productos a base de cereales con perfil nutricional mejorado, en comparación con sus versiones convencionales, sobre la microbiota intestinal en niños con sobrepeso/obesidad.

**Metodología.** Ensayo clínico aleatorizado cruzado con dos periodos de 8 semanas, separados por un lavado de 5 semanas. Niños (6-12 años) (n= 34) con sobrepeso/obesidad consumieron pan y productos de panadería con perfiles nutricionales mejorados o convencionales, dentro de su alimentación habitual. Los productos mejorados, respecto a los convencionales, incrementaron su contenido de fibra (39-49%), redujeron grasas saturadas (43-73%) y azúcares (39-200%), e incluían masa madre de cultivo. Se recogieron muestras fecales antes y después de cada periodo. La microbiota intestinal se analizó mediante amplificación y secuenciación del gen 16S rRNA (regiones V3-V4) utilizando la plataforma Illumina. Se evaluaron parámetros de  $\alpha$ -diversidad y la abundancia relativa de taxones (filo, familia, género y especie).

**Resultados.** Un total de 27 participantes (edad: 11,25  $\pm$  1,38) entregaron muestras fecales en las cuatro visitas. No hubo cambios significativos en los parámetros de  $\alpha$ -diversidad. Tras el consumo de productos mejorados hubo un aumento significativo del filo *Verruimicrobiota*, destacando el incremento del género *Akkermansia*, y una disminución del género *Ruminococcaceae*

UCG-002. Tras el consumo de productos convencionales, disminuyó significativamente el género *Fusicatenibacter* y aumentaron *Ruminococcaceae* UCG-002 y *Oscillibacter*, destacando un aumento significativo de *Akkermansia muciphila*. El patrón de repuesta fue similar entre ambos grupos.

**Conclusiones.** La inclusión de productos a base de cereales con perfiles nutricionales mejorados puede contribuir a modular positivamente la microbiota intestinal en niños con sobrepeso/obesidad.

**Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia de *Lactocaseibacillus rhamnosus* CRL1505 en la prevención de infecciones del tracto respiratorio superior en adultos sanos.** Taverniti V<sup>1</sup>, Martínez I<sup>1</sup>, Tavazzani B<sup>1</sup>, Sánchez Pellicer P<sup>2</sup>, Núñez Delegido E<sup>2</sup>, Navarro López V<sup>2</sup>. <sup>1</sup>*R&D Department. Sacco System. Cadorago, Italy.* <sup>2</sup>*Grupo de Investigación MiBioPath. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Murcia.*

**Introducción/objetivos.** Las infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) presentan un gran impacto a nivel mundial en la economía y los sistemas sanitarios. Dada su elevada incidencia, desarrollar medidas preventivas es una prioridad. Considerando las propiedades inmunobióticas ampliamente evidenciadas de *Lactocaseibacillus rhamnosus* CRL1505, se propone el presente ensayo clínico para evaluar si esta cepa probiótica puede prevenir eficazmente las ITRS en adultos sanos.

**Metodología.** Diseño aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, con 12 semanas de intervención y 4 semanas de seguimiento sin intervención. Se aleatorizó a 140 jóvenes adultos sanos en dos grupos de tratamiento (1:1): probiótico o placebo, excluyendo a inmunocomprometidos y pacientes con enfermedades relevantes. Los participantes completaron un cuestionario diario en línea, cuyos datos se usaron para el análisis de resultados. El *endpoint* primario fue la proporción de participantes diagnosticados con 1, 2 o 3 episodios de ITRS. Como *endpoints* secundarios se evaluaron la duración, severidad de los episodios y el consumo de medicación sintomática.

**Resultados.** En pacientes con  $\geq 3$  episodios de ITRS, el grupo probiótico mostró una reducción significativa del 12,7% respecto al placebo. Los pacientes tratados con *L. rhamnosus* CRL1505 experimentaron una reducción media de 3 días en el número de días con ITRS, y un 2,9% más de tiempo libre de ITRS en comparación con el grupo placebo. Además, los participantes tratados con *L. rhamnosus* CRL 1505 usaron medicación sintomática en una menor proporción de episodios de ITRS y reportaron un menor porcentaje de días con medicación sintomática en comparación con el grupo placebo.

**Conclusiones.** *L. rhamnosus* CRL 1505 demostró efectos clínicamente relevantes en una población adulta, reduciendo

la incidencia, duración y severidad de ITRS. Dada la escasez de estudios en adultos acerca de la eficacia de los probióticos en las ITRS, el presente ensayo clínico y sus resultados cobran especial interés.

**Alteraciones diferenciales en el metaboloma fecal de individuos con pólipos intestinales hiperplásicos y adenomas convencionales.** Ruiz-Saavedra S<sup>1</sup>, Valdés A<sup>2</sup>, Salazar N<sup>1</sup>, Cifuentes A<sup>2</sup>, Suárez A<sup>3</sup>, Díaz Y<sup>3</sup>, González del Rey C<sup>3</sup>, González Solares S<sup>4</sup>, González de los Reyes-Gavilán C<sup>1</sup>. <sup>1</sup>IPLA-CSIC. <sup>2</sup>CIAL-CSIC-UAM. <sup>3</sup>HUCA-SESPA. <sup>4</sup>Universidad de Oviedo.

**Introducción.** El desarrollo de alteraciones histológicas en la mucosa intestinal que conducen al cáncer colorrectal (CCR) es un proceso gradual influenciado por factores modulables como la dieta o el estilo de vida. La mayoría de los casos de CCR (> 80%) se originan a partir de alteraciones conocidas como adenomas convencionales, siguiendo la vía adenomatosa. Aproximadamente el 20% de los casos restantes lo hacen por la vía serrada, principalmente a partir de lesiones como los pólipos hiperplásicos. Se ha descrito que ambas vías biológicas muestran características moleculares distintivas.

**Objetivo.** Determinar cambios en el metaboloma fecal asociados a la presencia de pólipos hiperplásicos o adenomas convencionales en la mucosa intestinal.

**Métodos.** Los metabolitos fecales se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa-espectrometría de masas en tiempo de vuelo cuadrupolar (RP/HPLC-Q/TOF-MS/MS) y cromatografía líquida de interacción hidrofílica-espectrometría de masas en tiempo de vuelo cuadrupolar (HILIC-Q/TOF-MS/MS). Los resultados obtenidos se integraron y se compararon los perfiles metabolómicos de los individuos del grupo control (n= 20) y de los pacientes diagnosticados con pólipos intestinales (n= 34). Dentro de estos últimos, también se consideraron en las comparaciones, los pacientes diagnosticados con pólipos hiperplásicos (n= 9) y con adenomas convencionales (n= 25).

**Resultados.** Con respecto a los individuos control, se observó que los pacientes diagnosticados con pólipos hiperplásicos y con adenomas convencionales presentaban metabolitos alterados pertenecientes a tres módulos bioquímicos principales. El metaboloma del grupo de individuos con pólipos hiperplásicos se caracterizó por un enriquecimiento en glicerofosfolípidos y un metabolismo alterado de las vías de degradación de xantinas/purinas y de pirimidinas. La principal característica diferencial de los individuos con adenomas convencionales fue el enriquecimiento en algunos compuestos fenólicos y disacáridos, todos ellos de origen exógeno (dietético).

**Conclusiones.** Las distintas vías biológicas de desarrollo del CCR pueden presentar perfiles diferenciales en metabolitos fecales de posible origen exógeno y/o endógeno.

**Probióticos y fertilidad: evidencia de los beneficios de *Ligilactobacillus salivarius* ps11610 en problemas de infertilidad.** Jiménez Quintana E<sup>1</sup>, Raimundo M<sup>2</sup>, Rodrigues P<sup>3</sup>, Cardenas Cardenas N<sup>1</sup>, Manzano Jiménez S<sup>1</sup>, Esteban Iglesias S<sup>1</sup>, Espinosa Martos I<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Probisearch SLU. <sup>2</sup>NOVA University Lisbon. <sup>3</sup>Lusófona University Lisbon.

**Introducción.** Diversos estudios han demostrado que los tratamientos probióticos orales o vaginales, principalmente con lactobacilos, consiguen modificar la microbiota vaginal hacia una más sana y mejoran marcadores de calidad espermática incrementando las tasas de implantación y los resultados del embarazo. La cepa patentada *Ligilactobacillus salivarius* PS11610 se utilizó en un ensayo piloto para estudiar su efecto sobre la microbiota del tracto genital femenino y masculino de parejas con problemas de infertilidad desconocida. La suplementación oral con *L. salivarius* PS11610 modificó significativamente la composición bacteriana del tracto genitourinario, llegando a la desaparición de patógenos y a un incremento en el porcentaje de lactobacilos respecto al recuento total. Además, la toma del probiótico se asoció con un cambio en el perfil de marcadores inflamatorios probablemente a consecuencia del cambio de la microbiota uterina al final del estudio. Las ratios de embarazo y de parto a término también mejoraron.

**Metodología.** Se ha realizado un análisis retrospectivo del impacto de la ingesta de *L. salivarius* PS11610 en 330 mujeres bajo tratamiento de FIV en comparación con 364 mujeres bajo el mismo tratamiento en el año anterior que no tomaron probiótico. Se seleccionaron tres grupos de pacientes: mujeres en tratamiento FIV sin transferencia de embrión, mujeres en tratamiento FIV con transferencia de embrión y mujeres en tratamiento FIV con transferencia de embrión congelado.

**Resultados.** La administración diaria de *L. salivarius* PS11610 durante al menos 1 mes antes de la FIV mejoró el éxito del procedimiento, en particular en el grupo de mujeres con transferencia de embriones congelados. Concretamente, se observó una mayor tasa de embarazos y un aumento en el número de niños nacidos vivos con respecto al grupo de mujeres del periodo anterior no suplementadas.

**Conclusiones.** Estos resultados refuerzan el potencial de este probiótico como un complemento beneficioso durante los tratamientos de reproducción asistida.

***Bifidobacterium adolescentis* IPLA60004 productora de GABA mejora conducta, inmunidad y estado redox de ratonas viejas.** González González F<sup>1</sup>, Baca Muñoz A<sup>2</sup>, Margolles Barros A<sup>1</sup>, Ruas Madiedo P<sup>1</sup>, De La Fuente Del Rey M<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Productos Lácteos de Asturias. <sup>2</sup>Universidad Complutense de Madrid.

**Introducción/objetivos.** La síntesis de GABA (ácido gamma aminobutírico), principal neurotransmisor inhibidor del sis-

tema nervioso central, disminuye con el envejecimiento lo cual se puede asociar con insomnio, depresión o ansiedad. El objetivo de este trabajo fue analizar la capacidad de la cepa productora de GABA *Bifidobacterium adolescentis* IPLA60004 para mejorar la conducta, inmunidad y estado redox en ratonas viejas.

**Metodología.** Se emplearon 21 ratonas Swiss hembra viejas (17 meses de edad) que se dividieron en tres grupos experimentales: 8 ratonas a las que se les suministraron diariamente 100  $\mu$ L de una suspensión de la cepa *B. adolescentis* IPLA 60004 en leche UHT desnatada durante 10 días (grupo tratamiento), 7 que recibieron 100  $\mu$ L de leche UHT desnatada ese mismo tiempo (placebo) y 6 animales que no tuvieron manipulación (control). Tras finalizar la intervención, se realizaron diferentes pruebas conductuales y, posteriormente, se extrajeron leucocitos peritoneales para analizar diferentes parámetros de función inmunitaria y de estado redox.

**Resultados.** Los resultados preliminares muestran mejoras estadísticamente significativas en la capacidad de exploración, la actividad antitumoral *natural killer* (NK), y la respuesta linfoproliferativa frente a los mitógenos concanavalina A (ConA) y lipopolisacárido (LPS), parámetros que aumentan en el grupo tratamiento. Además, se observó un mejor estado de inflamación basal en los animales tratados. El probiótico también mejoró el estado redox al aumentar las defensas antioxidantes, es decir, la concentración de glutatión reducido y la actividad de la enzima glutatión peroxidasa; y disminuir la concentración del oxidante glutatión oxidado.

**Conclusiones.** El tratamiento de ratonas viejas con la cepa *B. adolescentis* IPLA60004 durante un período de tan solo 10 días, mejora algunos aspectos conductuales, inmunitarios y de estado redox que se encuentran deteriorados como consecuencia del envejecimiento. Estos resultados sugieren que la cepa podría ser efectiva para conseguir un envejecimiento exitoso y una longevidad saludable. Agradecimientos: AEI-MICIN (PID2021-127362OB-I00).

**La dieta gallega: un equilibrio entre tradición, microbiota y sostenibilidad.** Cambeses Franco C, González García C. *CRETUS. Department of Chemical Engineering. School of Engineering. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.*

**Introducción/Objetivos.** La dieta gallega, un referente de la gastronomía española, representa un patrimonio gastronómico invaluable. Caracterizada por su riqueza en productos locales, ha sido valorada por sus efectos en la salud. Sin embargo, la creciente preocupación por la sostenibilidad ambiental nos invita a explorar nuevas dimensiones de esta dieta milenaria. Este estudio aplica una mirada innovadora al evaluar de forma conjunta como la dieta gallega influye en la microbiota intestinal y en el consumo de recursos hídricos.

**Metodología.** Se identificaron los principales grupos de alimentos consumidos en Galicia y se evaluó su huella hídrica a través de la aplicación de la metodología propuesta por la Water Footprint Network. Seguidamente, se seleccionaron grupos específicos de bacterias intestinales y se analizó su relación con los diferentes alimentos consumidos.

**Resultados.** La dieta gallega, con su abundancia de vegetales y frutas de temporada resultó ser una aliada para una microbiota intestinal saludable. Estos alimentos, que además mostraron una baja huella hídrica, favorecen el crecimiento de bacterias antiinflamatorias beneficiosas para la salud digestiva. El consumo regular de pescado y marisco también aportó ácidos omega-3 esenciales para la salud cardiovascular y cerebral. Aunque los lácteos presentes en la dieta también denotaron beneficios al aumentar los géneros beneficiosos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, es importante considerar su impacto en la huella hídrica. Por otro lado, el aumento del consumo de carne se asoció con un desequilibrio en la microbiota y su producción demandó una gran cantidad de recursos hídricos.

**Conclusiones.** La dieta gallega es un ejemplo de dieta tradicional compatible con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). La gestión que hace del uso del agua contribuye a los ODS 6 (Agua limpia y saneamiento) y 12 (Consumo responsable) y su impacto positivo en la salud la convierten en una aliada para lograr el ODS 3 (Salud y bienestar).

## MICROBIOLOGÍA-VETERINARIA

**Polimedicación y enfermedades crónicas: su influencia en el microbioma intestinal de ancianos institucionalizados en residencias.** Jiménez-Arroyo C, Molinero N, Moreno-Arribas MV. *Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL). Madrid.*

**Introducción/Objetivos.** La edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas, que a menudo acaban derivando en polimedicación, definida como el uso o ingesta simultánea de  $\geq 5$  fármacos. El microbioma intestinal, implicado en el estado de salud y diversas patologías en personas mayores, puede verse afectado por ciertos medicamentos no antibióticos. Sin embargo, su impacto en el contexto del envejecimiento ha sido escasamente estudiado. En este estudio se ha evaluado la influencia de la polimedicación y multimorbilidad en el microbioma intestinal de ancianos institucionalizados en residencias.

**Métodos.** Se realizó un estudio prospectivo en 18 residencias de España, con 216 residentes ( $\geq 65$  años) reclutados entre 2021-2022. Se tomaron muestras biológicas de sangre y heces, y datos pormenorizados de estilo de vida e historia clínica. Las muestras fecales se analizaron mediante secuenciación metagenómica *shotgun*. Se registraron y clasificaron todas

las enfermedades diagnosticadas y medicamentos prescritos en los residentes. Además de evaluar la biodiversidad intestinal, se aplicaron modelos de regresión lineal para identificar taxones y rutas metabólicas asociadas.

**Resultados.** El aumento en el número de medicamentos redujo la diversidad alfa del microbioma, efecto no observado con el número de enfermedades. Los inhibidores de la bomba de protones y los agentes contra el estreñimiento se relacionaron con numerosos taxones y rutas metabólicas, respectivamente. Además, fármacos como antitrombóticos, diuréticos, inhibidores de la ECA, analgésicos, antipsicóticos, ansiolíticos y antidepresivos también mostraron asociaciones significativas. A nivel de enfermedades, las cardiopatías mostraron múltiples efectos taxonómicos y funcionales. También se observaron asociaciones relevantes en relación a los trastornos metabólicos y mentales, hipertensión, osteoartritis y enfermedades degenerativas.

**Conclusiones.** Los medicamentos y enfermedades comunes en ancianos institucionalizados impactan significativamente el microbioma intestinal, incluso en contextos de polimedicación y multimorbilidad. Estos hallazgos resaltan la necesidad de considerar estos factores en estrategias de cuidado y envejecimiento saludable.

**El resistoma intestinal en el primer año de vida: el impacto de la lactancia y las bifidobacterias en su desarrollo.** Samarra Mas A<sup>1</sup>, Quijada NM<sup>2</sup>, Jiménez Alcañiz A<sup>2</sup>, Martínez Costa C<sup>3</sup>, Collado Amores MC<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA)*. <sup>2</sup>*Institute for Agrobiotechnology Research (CIALE)*. <sup>3</sup>*Universidad de Valencia*.

**Introducción.** El primer año de vida es un período crítico para la adquisición y el establecimiento del resistoma intestinal infantil, dado que el desarrollo del microbioma está directamente influenciado por factores perinatales a los que el neonato está expuesto, como el tipo de lactancia o el uso de antibióticos. Este estudio tiene como objetivo analizar la evolución del resistoma infantil durante el primer año de vida y estudiar el papel de la lactancia en la adquisición de resistencias.

**Metodología.** Estudio metagenómico longitudinal del microbioma intestinal de 50 lactantes de la cohorte MAMI (7 días, 1, 6 y 12 meses de edad). Además, se contó con datos clínicos detallados de las parejas madre-hijo incluyendo el tipo de parto, el uso de antibióticos durante el mismo, y las prácticas de lactancia. El perfil microbiano obtenido tras secuenciación masiva (Illumina) fue analizado empleando la herramienta MetaPhlAn, mientras que el resistoma se obtuvo mediante Resfinder. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software R.

**Resultados.** Durante el primer año de vida, la diversidad de genes de resistencia a antibióticos (ARGs) aumenta, siendo las resistencias a tetraciclina y aminoglicósidos las más abundantes. La composición del microbioma de los lactantes se clasificó en dos grupos según la abundancia del género *Bifidobacterium*:

alta (High-*Bifidobacterium*, HB) o baja (Low-*Bifidobacterium*, LB). Los lactantes del grupo LB exhibieron niveles más altos de ARGs, principalmente asociados con especies como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. La lactancia exclusiva durante el primer mes de vida diluye los efectos de la cesárea en el resistoma infantil, disminuyendo la carga de ARGs.

**Conclusiones.** El género *Bifidobacterium* se asoció con un perfil específico de microbiota que influye directamente en el resistoma de los neonatos. La lactancia materna exclusiva durante el primer mes de vida es esencial para modelar el resistoma del infante.

**Eje intestino-hígado: modulación del metabolismo hepático de lípidos por vesículas extracelulares de microbiota comensal.** Martínez Ruiz S<sup>1</sup>, Cordero Alday C<sup>2</sup>, Lo Re M<sup>1</sup>, Olivo Martínez Y<sup>1</sup>, Baldoma Llavínés L<sup>2</sup>, Badia Palacin J<sup>2</sup>. <sup>1</sup>*Departament de Bioquímica i Fisiologia. Facultat de Farmàcia i Ciències de L'Alimentació. Universitat de Barcelona. Institut de Biomedicina de la UB (IBUB). Institut de Recerca Sant Joan de Déu (SJD). Barcelona*. <sup>2</sup>*Departament de Bioquímica i Fisiologia. Facultat de Farmàcia i Ciències de L'Alimentació. Universitat de Barcelona. Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA-UB). Barcelona*.

**Introducción.** El eje intestino-hígado es un complejo sistema de comunicación bidireccional que regula procesos metabólicos cruciales, incluyendo el metabolismo lipídico. La alteración de la microbiota y sus vesículas extracelulares secretadas (EVs) participa en el desarrollo y progresión de varias enfermedades hepáticas crónicas. Estudios previos *in vitro* muestran la capacidad de cepas bacterianas probióticas para mejorar el perfil lipídico.

**Objetivo.** Evaluar la capacidad de intervenciones basadas en EVs del probiótico EcN y del comensal EcoR12 para modular el metabolismo lipídico de hígado en un modelo *in vivo* de rata lactante e *in vitro* con la línea de hepatocitos humanos Hep-G2.

**Metodología.** En el modelo *in vivo* se administraron a diario dosis equivalentes de EVs de EcN, EcoR12 o vehículo a las crías, siendo la obtención de muestras de hígado a día 8 y 16 de vida. Con respecto al modelo *in vitro*, la línea celular Hep-G2 fue estimulada durante 8 y 24 horas con las EVs de ambas cepas a diferente dosis. La cuantificación de citoquinas se realizó mediante ELISA y el análisis de expresión génica por RT-qPCR.

**Resultados.** Las crías administradas con las EVs de ambas cepas sufrieron los mayores cambios durante la etapa temprana (día 8). Las EVs disminuyeron la expresión de genes inflamatorios (TNF-A, IL-12), de síntesis lipídica (SREBP1c, FAS, ACC1) y del metabolismo del etanol (CYP2E1). Por otro lado, activaron la expresión de genes del metabolismo lipídico implicados en la oxidación de ácidos grasos (CPT1A, PPARA) y respuesta antioxidante (SOD1, CAT, GPX). Los resultados del modelo *in vitro* confirmaron los resultados obtenidos en las ratas lactantes.

**Conclusión.** Este estudio demuestra la capacidad de las EVs de EcN y EcoR12 como reguladores del metabolismo lipídico, pudiendo ser potencialmente aplicados como postbióticos en la prevención o tratamiento en el desarrollo de enfermedades hepáticas crónicas.

**Microbioma endometrial y fertilidad: detección de patógenos y eficiencia de los tratamientos antimicrobianos.** Díez-Tercero L<sup>1</sup>, Campos D<sup>1</sup>, Berenguer C<sup>1</sup>, Díaz López C<sup>2</sup>, Pérez Sánchez M<sup>2</sup>, Martínez-Lara A<sup>2</sup>, Cotán D<sup>2</sup>, Sandalinas Alabert M<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*DiNA Science*. <sup>2</sup>*Pronacera*.

**Introducción/objetivos.** La dominancia de especies del género *Lactobacillus* (eubiosis,  $\geq 90\%$  de abundancia relativa) en el microbioma endometrial se asocia con mayores tasas de implantación y embarazo clínico. La presencia o sobrecrecimiento de patógenos en el tracto reproductor femenino se relaciona con mayores tasas de aborto y parto pretérmino. Este estudio evalúa la prevalencia de alteraciones en el microbioma endometrial en pacientes de FIV y la eficacia de los tratamientos antimicrobianos.

**Metodología.** Estudio multicéntrico analizando 1.717 biopsias endometriales de 1.619 pacientes de FIV. El análisis mediante RT-qPCR empleó un panel que incluye 39 especies de microorganismos. 89 pacientes se sometieron a una segunda biopsia post-tratamiento antimicrobiano y/o probiótico para evaluar su eficacia en la modificación del microbioma endometrial.

**Resultados.** Un 83,26% de las muestras presentaban disbiosis ( $< 90\%$  *Lactobacillus*), de las cuales un 28,91% eran patogénicas, mientras que un 4,26% correspondían a eubiosis con patógenos. Las muestras disbióticas presentaban más patógenos oportunistas que eubióticas (13,22% vs. 9,20%), a diferencia de las muestras eubióticas (0,74% oportunistas vs. 2,29% eubióticas). *Ureaplasma parvum* y *Gardnerella vaginalis* fueron los patógenos más frecuentes. *Candida* spp. y *Citomegalovirus* (8,2% y 1,7%). En las segundas biopsias post-tratamiento se observó una reducción significativa de patógenos (85% vs. 18,75%). En 19 pacientes, se detectó recurrencia; en 9 de ellas, se identificó el mismo patógeno que en la primera biopsia, siendo *Ureaplasma parvum* el más recurrente (6 casos).

**Conclusiones.** Un elevado porcentaje de pacientes de FIV presentaban desbalances en el microbioma endometrial. Se observaron diferencias en la distribución de patógenos entre muestras disbióticas y eubióticas, con mayor prevalencia de patógenos oportunistas en las disbióticas. *Ureaplasma parvum* y *Gardnerella vaginalis* fueron los patógenos más frecuentes. El tratamiento antimicrobiano fue efectivo en la mayoría de los casos, reduciendo significativamente la presencia de patógenos. La recurrencia observada, especialmente de *Ureaplasma parvum*, indica la necesidad de seguimiento y posibles tratamientos adicionales.

**Trasplante de microbiota fecal como alternativa terapéutica para la infección urinaria recurrente.** Romero Rivera M<sup>1</sup>, Moreno Blanco A<sup>2</sup>, Rico V<sup>3</sup>, Rubio E<sup>3</sup>, Saz M<sup>1</sup>, Gálvez MÁ<sup>1</sup>, Ronda G<sup>4</sup>, Muñoz M<sup>4</sup>, Nieto A<sup>4</sup>, García AM<sup>5</sup>, Torres D<sup>5</sup>, Alós I<sup>5</sup>, Brasero J<sup>1</sup>, Ramos A<sup>4</sup>, Llanes L<sup>5</sup>, Quereda C<sup>1</sup>, Soriano A<sup>3</sup>, Del Campo R<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*Hospital Ramón y Cajal, Madrid*. <sup>2</sup>*CIBERINFEC*. <sup>3</sup>*Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona*. <sup>4</sup>*Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid*. <sup>5</sup>*Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid*.

**Introducción/objetivos.** El trasplante de microbiota fecal (TMF) emerge como una alternativa prometedora para tratar las infecciones urinarias recurrentes (ITUr) en mujeres, especialmente aquellas resistentes a antibióticos. Estas infecciones, vinculadas al desequilibrio microbiano en el tracto gastrointestinal, pueden ser prevenidas restaurando una microbiota sana mediante TMF. El objetivo fue explorar la seguridad y la eficacia del TMF, con el objetivo de reducir los episodios de ITUr a menos de tres al año y eliminar las cepas multirresistentes a los antibióticos.

**Métodos.** En este estudio, mujeres mayores de 18 años con ITUr ( $\geq 3$  episodios al año o  $\geq 2$  en seis meses) participaron en un ensayo aleatorizado multicéntrico. El protocolo incluyó descontaminación intestinal y TMF administrado a través de cápsulas de donantes certificados. Las dos ramas del estudio eran dar una o dos dosis de TMF. Durante un año se recogieron muestras de orina y heces, evaluando la composición microbiana mediante secuenciación del ADNr 16S, culturómica y análisis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

**Resultados.** A los 6 meses de la intervención, el 28% de las participantes no presentó más episodios de ITU. La eficacia clínica fue del 73% con una dosis de TMF y del 53% con dos dosis. Los efectos adversos fueron mayoritariamente leves, siendo el más frecuente la distensión abdominal (24%). Dos pacientes tuvieron casos graves de pielonefritis, sin que se pueda atribuir al TMF. Los centros no influyeron significativamente en los resultados. El análisis microbiano mostró que el TMF reemplazó bacterias patogénicas por microbiota sensible a antibióticos, dominada por *Bacillota* y *Bacteroidota*. La presencia de AGCC, como ácidos butírico y propiónico, promovió la homeostasis gastrointestinal y uretral, favoreciendo la salud global del tracto urinario.

**Conclusiones.** Este estudio destaca el potencial del TMF para prevenir ITUr y combatir bacterias resistentes a los antibióticos, reemplazando patógenos por comunidades saludables mediante competencia ecológica. Curiosamente, la administración de una dosis de TMF tuvo mejor resultado clínico que dos dosis.

**Financiación.** Este trabajo ha sido financiado por el ISCIII-FIS con el proyecto ICI21/00012 y la Plataforma ISCIII de Soporte para la Investigación Clínica - SCReN (Spanish Clinical Research Network), financiada por el ISCIII mediante el proyecto PT23/00076 integrados en el Plan Estatal de I+D+I

2013-2016 y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) "Una manera de hacer Europa".

**Diferencias en la capacidad de la microbiota neonatal para el aprovechamiento de 2'fucosilactosa y 3'fucosilactosa.** Hick E<sup>1</sup>, Rey A<sup>1</sup>, Suárez M<sup>2</sup>, Mantecón L<sup>3</sup>, Herro-Morín JD<sup>4</sup>, Solís G<sup>2</sup>, Arboleya S<sup>1</sup>, Gueimonde M<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología y Bioquímica de los Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC). Oviedo, Asturias.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA-SESPA). Oviedo, Asturias. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo, Asturias. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Centro de Atención Primaria Infiesto. SESPA. Piloña, Asturias.

**Introducción/objetivos.** La lactancia constituye el patrón de oro para la alimentación infantil. No obstante, diversas circunstancias pueden dificultarla o impedir la, requiriendo la administración de fórmulas infantiles, carentes de los componentes bioactivos de la leche materna. Recientemente se han desarrollado fórmulas que incluyen oligosacáridos de la leche humana (HMOs), debido a su conocido rol prebiótico e inmunomodulador. 2'fucosilactosa (2'FL) y 3'fucosilactosa (3'FL) son los HMOs predominantes en madres secretoras y no secretoras, respectivamente, y suelen utilizarse comercialmente. Sin embargo, no está claro si todos los lactantes se benefician por igual del consumo de estos oligosacáridos. Por ello, nuestro objetivo fue evaluar la capacidad metabólica de distintas microbiotas neonatales para utilizar 2'FL y 3'FL.

**Metodología.** Partiendo de heces de 66 lactantes (entre 1 y 3 meses de edad), se realizaron cultivos fecales independientes adicionados con 2'FL o 3'FL, en condiciones anaerobias, a 37°C, durante 24 horas. Se evaluó la variación del pH, los niveles de 2'FL, 3'FL, azúcares y ácidos orgánicos (HPLC) y la composición de la microbiota (metataxonómica), entre el inicio y el final.

**Resultados.** Se observaron diferencias en la fermentación de 2'FL y 3'FL entre los cultivos fecales provenientes de distintos lactantes, permitiendo categorizar a las microbiotas en: rápidas, lentas y no degradadoras. Mientras que aproximadamente el 70% de las microbiotas lograron metabolizar 2'FL, solo el 30% de las mismas degradaron 3'FL. Las categorías de degradación de los HMOs se relacionaron con diferencias en la composición de la microbiota intestinal neonatal.

**Conclusiones.** Los resultados obtenidos permiten discernir fenotipos relativos a la capacidad de la microbiota para metabolizar 2'FL y 3'FL y asociarlos con perfiles microbianos característicos. Esto es de interés en el desarrollo de estrategias nutricionales personalizadas para cada lactante, buscando optimizar la administración extrínseca de HMOs. En futuros estudios se profundizará en los factores determinantes de estas variaciones.

**Intervención con *Lactiplantibacillus plantarum* CECT9435 en una cohorte de niños indígenas malnutridos de Guatemala.** Ruas Madiedo P<sup>1</sup>, Vázquez Sánchez X<sup>2</sup>, Castro Reigía AM<sup>2</sup>, Granja Iglesias A<sup>1</sup>, Sariego Rivero L<sup>1</sup>, Ruiz García L<sup>1</sup>, Margolles Barros A<sup>1</sup>, Delgado Palacio S<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Productos Lácteos de Asturias. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC). <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA).

**Introducción/Objetivo.** En este estudio evaluamos si la modulación de la microbiota intestinal y/o de la respuesta inmunitaria explican la reducción de prevalencia de diarrea en niños malnutridos alimentados con el probiótico *Lactiplantibacillus plantarum* CECT9435. El estudio de intervención se realizó en el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP, Guatemala) con una cohorte de niños malnutridos en dos comunidades: Varituc (placebo, n= 60) y Choatalun (probiótico, n= 57). Se recogieron heces antes y tras finalizar la intervención de 4 meses.

**Resultados.** La secuenciación del gen del ARNr 16S mostró alta variabilidad taxonómica relacionada con las poblaciones de estudio, dado que la muestra basal del grupo placebo fue diferente a la del probiótico, aunque existe un patrón característico del microbioma que comprende cuatro géneros mayoritarios comunes. Tras la intervención el grupo placebo cambia su perfil a uno más próximo al del probiótico. Similarmente, el análisis de los ácidos grasos de cadena corta mediante GC/FID muestra diferencias significativas en la muestra basal de ambos grupos que se mantienen tras la intervención, si bien el ácido butírico se incrementa significativamente tras la administración del probiótico. El análisis de citocinas fecales Th1/Th2 mediante tecnología Bioplex de nuevo revela diferencias en el tiempo basal entre las dos poblaciones mostrando, en general, niveles más altos de citocinas proinflamatorias el grupo placebo. Sin embargo, se observa que la concentración de citocinas tiende a disminuir en ambos grupos tras la intervención.

**Conclusión.** Un nuevo análisis bioestadístico, con datos de frecuencia y duración de diarreas, cuestionarios de salud y otros indicadores recogidos en las encuestas realizadas por el INCAP, permitirán obtener conclusiones sobre posibles mecanismos para explicar la eficacia de *L. plantarum* CECT9435 en la reducción de diarreas infantiles asociadas a malnutrición. **Agradecimientos:** Fundación Alimerka (Asturias, proyecto Micro-ProInfant), CYTED (proyecto ProInfant 917PTE0537) y AEI (proyecto PCIN-2017-075).

**El trasplante de microbiota fecal en lechones destetados mejora la salud intestinal más eficazmente que el filtrado fecal.** Tort-Miró C<sup>1</sup>, Cobos À<sup>1</sup>, Argilagué J<sup>1</sup>, Guardabassi L<sup>2</sup>, Pirolo M<sup>2</sup>, Giler-Baquerizo N<sup>1</sup>, Guitart-Matas J<sup>1</sup>, Montoro-Dasí L<sup>3</sup>, Casals C<sup>4</sup>, Aira A<sup>4</sup>, Marín C<sup>3</sup>, Migura-García L<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Institute of Agrifood Research and Technology (IRTA). Programa de Sanitat Animal. CRESA. Collaborating Centre of the World Organization for Animal Health

for research and control of emerging and re-emerging pig diseases in Europe. Barcelona. <sup>2</sup>Department of Veterinary and Animal Sciences. Copenhagen (Denmark). <sup>3</sup>Facultad de Veterinaria. Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Cardenal Herrera-CEU. Valencia. <sup>4</sup>Servei de Microbiologia. Hospital Clínic. Barcelona.

**Introducción.** El destete en sector porcino aumenta el riesgo de disbiosis intestinal, permitiendo a bacterias como *Escherichia coli* enterotoxigénica causar diarreas post-destete. Se están estudiando enfoques alternativos a los antimicrobianos, como la modulación del microbioma por trasplante de microbiota fecal (FMT), o trasplante de filtrado fecal (FFT), que contiene principalmente partículas víricas. El objetivo de este estudio es determinar el efecto del FMT y el FFT sobre la comunidad bacteriana fecal, la respuesta inmunitaria y la función de la barrera intestinal.

**Metodología.** El material fecal de una granja donante negativa para los principales patógenos entéricos porcinos se procesó liofilizado en cápsulas para obtener dos tratamientos: FMT y FFT. Un total de 36 lechones destetados de 28 días de edad fueron transportados a una granja experimental y asignados a tres grupos: control, FMT y FFT. Los tratamientos se administraron a la llegada y cuatro días posteriores. Los animales se monitorizaron durante tres semanas y se recogieron muestras fecales en distintos tiempos, así como muestras intestinales para estudios morfométricos e inmunológicos.

**Resultados.** Los animales del grupo FMT mostraron un aumento significativo en la ratio altura vellosidades:profundidad criptas en los órganos yeyuno, íleon y duodeno, junto una mayor concentración de inmunoglobulina A (IgA) en contenido del íleon. El análisis del microbioma reveló cambios significativos en la comunidad bacteriana fecal entre los tratamientos y el control en los días 7 y 21 post-inoculación. El tratamiento FMT se acompañó de un aumento temprano de la abundancia de géneros probióticos, como *Roseburia* y de una disminución de géneros potencialmente patógenos como *Escherichia-Shigella*. Los géneros asociados a inflamación intestinal, como *Clostridium sensu stricto* 1, se encontraron enriquecidos en el grupo control.

**Conclusiones.** Los resultados muestran la seguridad y modulación microbiana del trasplante. Además, el grupo FMT contribuyó a aumentar la abundancia de IgA, así como la proporción de compartimento funcional frente a compartimento proliferativo en todo el intestino delgado, indicando mejor rendimiento intestinal.

**El arqueoma del porcino: el dominio poco explorado de la microbiota intestinal.** Guitart-Matas J<sup>1</sup>, Vera-Ponce de León A<sup>2</sup>, Tort-Miró C<sup>1</sup>, Ramayo-Caldas Y<sup>3</sup>, Migura-García L<sup>1</sup>, Ballester M<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Centre de Recerca en Sanitat Animal (IRTA-CReSA). <sup>2</sup>Norwegian University of Life Sciences (NMBU). <sup>3</sup>Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA).

**Introducción.** Las arqueas son un dominio procarionta distinto a las bacterias que ha sido poco explorado desde su des-

cubrimiento en los años 70. Aunque fueron identificadas en el tracto intestinal humano y animal, su papel dentro del conjunto de la microbiota continúa siendo poco comprendido. El objetivo de este estudio ha sido determinar la diversidad, tanto taxonómica como funcional, de las arqueas identificadas en la microbiota intestinal de lechones.

**Metodología.** Un total de 210 lechones fueron tratados con distintos tratamientos utilizados para la diarrea post-destete. Se recogieron muestras fecales para realizar secuenciación metagenómica un día antes del destete, y tres días, dos y cuatro semanas después del tratamiento. A partir de los datos obtenidos se determinó la diversidad taxonómica y se recuperaron genomas ensamblados a partir de metagenomas (MAGs), sobre los que se identificaron las funciones potenciales de las distintas arqueas presentes en el tracto intestinal.

**Resultados.** Las arqueas representaron casi el 2% de la diversidad taxonómica total del tracto digestivo de los lechones, observando un incremento progresivo significativo de la alfa diversidad en todos los grupos a lo largo del estudio. La clase más representativa fueron las metanobacterias, siendo *Methanobrevibacter* el género más abundante en todos los tiempos de muestreo. Se recuperaron un total de 12 MAGs de alta calidad, perteneciendo a siete géneros y once especies distintas. Entre las funciones principales se identificaron procesos metabólicos, como la biosíntesis de ácidos nucleicos, aminoácidos, aniones orgánicos y vitaminas, y la degradación de antibióticos como tetraciclina y cloranfenicol.

**Conclusiones.** Los distintos tratamientos implementados en este estudio no tuvieron un efecto en la diversidad de arqueas. Sin embargo, la posibilidad de identificar procesos metabólicos a partir de la secuenciación de sus genomas ofrece nuevas oportunidades para investigar el arqueoma en el tracto intestinal y su papel en la degradación de antibióticos.

**Análisis longitudinal de la microbiota intestinal en niños con riesgo de obesidad desde el nacimiento.** Zapico A<sup>1</sup>, Rey-Mariño A<sup>2</sup>, Arboleya S<sup>2</sup>, González S<sup>1</sup>, Gueimonde M<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Biología Funcional. Universidad de Oviedo. Asturias. <sup>2</sup>Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). Oviedo, Asturias.

**Introducción.** La obesidad en la población infantil representa un fenómeno de salud pública con repercusiones en la salud a largo plazo. Un desequilibrio en la composición microbiana puede influir en la homeostasis energética, la inflamación sistémica y la regulación del apetito, predisponiendo a la aparición enfermedades metabólicas en etapas posteriores de la vida.

**Objetivo.** Caracterizar los cambios en la microbiota fecal en diferentes momentos de tiempo en un grupo de niños con predisposición al desarrollo de la obesidad.

**Metodología.** Estudio longitudinal de casos controles. Se han seleccionado 12 niños/as que presentaban sobrepeso y/o

obesidad (Z-score  $\geq 1$ ) desde los 10 días de vida hasta los 3 años de edad. Los controles se seleccionaron aleatoriamente dentro de los participantes en la cohorte EarlyMicroHEalth, normopeso (Z-score entre  $-0,99$  y  $0,99$ ) en los 6 momentos de tiempo estudiados (10-15 d, 2-3, 6, 12, 24, 36 m), pareados por sexo y tipo de alimentación a los 3 meses (leche materna o fórmula infantil). La microbiota se analizó mediante análisis metataxonómicos basados en el gen 16Sr ARN. Se compararon las abundancias relativas entre grupos en cada momento de tiempo y de forma longitudinal.

**Resultados.** Tras 10-15d del nacimiento, los bebés con sobrepeso/obesidad presentaron una mayor abundancia relativa de *Staphylococcaceae*, *Lachnospiraceae* y de géneros pertenecientes como *Dorea*, en comparación con bebés normopeso. Además, se encontraron abundancias relativas superiores que se mantuvieron en más de un tiempo, en el caso de *Rikenellaceae* y del género perteneciente *Alistipes* (12 y 36 m) y, de familias del filo *Bacillota* como *Christensenellaceae* (2-3 m), *Eubacterium coprostanoligenes* group (12 m) y *Oscillospiraceae* (36 m). Finalmente, a los 12 y 36 m, los niños con exceso de peso presentaron abundancias relativas superiores de *Bacteroidaceae* y del género *Bacteroides*.

**Conclusiones.** Los bebés nacidos con exceso de peso presentan un perfil microbiano característico respecto a niños normopeso hasta los 3 años.

**El ácido docosahexaenoico encapsulado restaura las alteraciones en la interacción microbiota-hospedador inducidas por la cesárea.** Chadi S<sup>1</sup>, Kropp C<sup>1</sup>, Sánchez L<sup>1</sup>, Pedrono F<sup>2</sup>, Estelle Fabrellas J<sup>1</sup>, Ossemond J<sup>2</sup>, Gwenaële H<sup>2</sup>, Tambosco K<sup>1</sup>, Chain F<sup>1</sup>, Langella P<sup>1</sup>, Laye S<sup>3</sup>, Dupont D<sup>2</sup>, Martin R<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Paris-Saclay University. INRAE. AgroParisTech. Micalis Institut. France. <sup>2</sup>STLO. L'Institut Agro. INRAE. France. <sup>3</sup>Université de Bordeaux. INRAE. Bordeaux INP. NutriNeuro. France.

**Introducción.** La transmisión de microorganismos madre-hijo es un factor crucial en la primocolonización microbiana. Recientemente, se ha demostrado que la desregulación de las interacciones huésped-microbiota en las primeras etapas de la vida debidas a la cesárea altera la maduración del sistema inmunitario, predisponiendo al huésped a la disfunción de la barrera intestinal y la inflamación. Nuestra hipótesis es que es posible modular precozmente la microbiota para prevenir riesgos posteriores mediante una intervención nutricional basada en ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso poliinsaturado n-3 (omega-3) modulador del sistema inmunitario y de la microbiota intestinal.

**Metodología.** Se suplementó en DHA los ratones desde el día 12 de embarazo hasta el destete. Un experimento previo se realizó para seleccionar la forma de DHA a administrar (libre o encapsulado) gracias a la determinación de DHA en la leche materna. Ratones nacidos por cesárea (RNC) o por vía vaginal y suplementados o no con DHA encapsulado fueron analizados a 1, 2 semanas y al destete. Se estudió su microbiota, la concentración de ácidos grasos de cadena corta, la estructura y función de la barrera intestinal y la respuesta inmunológica.

**Resultados.** Se eligió el DHA encapsulado debido a su mayor biodisponibilidad en la leche materna. El tratamiento con DHA encapsulado redujo la inflamación basal y las alteraciones inmunológicas observadas en los RNC tanto en el nivel de citoquinas, inmunoglobulinas y poblaciones de células T y de la inmunidad innata. El DHA también disminuyó las perturbaciones en la barrera intestinal, reduciendo la hiperproliferación celular y las alteraciones de las células productoras de mucus descritas en este modelo murino de cesárea. El tratamiento con DHA también restauró parcialmente la concentración de ácidos grasos de cadena corta y moduló la microbiota intestinal.

**Conclusiones.** La suplementación con DHA encapsulado corrige parcialmente las alteraciones en la interacción microbiota hospedador observadas en la cesárea.

## Posters

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2025;6(1):149-169

### SESIÓN 1 – INMUNONUTRICIÓN

Jueves 20 de febrero de 2025

**P.1. Impacto de la microbiota intestinal en la inmunonutrición: estrategias de intervención de Enfermería.**  
Otero Vallina D. *Fundación Hospital de Jove. Asturias.*

**Introducción/Objetivos.** La microbiota intestinal desempeña un papel básico en la regulación del sistema inmunitario y la nutrición, afectando la salud global del individuo. Este trabajo explora cómo las intervenciones de enfermería pueden optimizar la microbiota intestinal para mejorar la respuesta inmune y el estado nutricional de los pacientes.

**Metodología.** Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva en bases de datos como PubMed, Scopus y Clinical Key, utilizando términos clave como “microbiota intestinal”, “inmunonutrición” y “intervenciones de enfermería”. Se seleccionaron estudios publicados entre 2014 y 2024, priorizando publicaciones de los últimos 5 años, enfocándose en revisiones y metaanálisis que abordan la interacción entre la microbiota, la nutrición y la inmunidad.

**Resultados.** Los resultados indican que una microbiota equilibrada mejora la absorción de nutrientes y fortalece las barreras inmunitarias. Las intervenciones de enfermería, como la educación nutricional y el manejo del estrés, son efectivas para promover una microbiota saludable. Estas intervenciones incluyen la promoción de dietas ricas en fibra y probióticos, que han demostrado ser beneficiosas para la eubiosis intestinal y la función inmune.

**Conclusiones.** La enfermería juega un papel fundamental en la promoción de la salud intestinal mediante intervenciones que apoyan la inmunonutrición. Las políticas de salud pública que fomentan el manejo adecuado de la microbiota pueden mejorar significativamente los resultados de salud relacionados

con la inmunidad y la nutrición. Es vital desarrollar más investigaciones para estandarizar estas intervenciones y maximizar sus beneficios en la población general.

**P.2. Caracterización de la composición y la función de la microbiota intestinal en un modelo preclínico de celiaquía.** Girbal González M<sup>1</sup>, Rodríguez-Banqueri A<sup>2</sup>, Eckhard U<sup>2</sup>, Gomis-Rüth FX<sup>2</sup>, Rodríguez-Lagunas MJ<sup>1</sup>, Franch À<sup>1</sup>, Pérez-Cano FJ<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Sección de Fisiología, Departamento de Bioquímica y Fisiología. Facultat de Farmàcia i Ciències de L’Alimentació. Universitat de Barcelona. Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INS). <sup>2</sup>Laboratorio de Proteólisis, Departamento de Biología Estructural. Instituto de Biología Molecular de Barcelona (CSIC). Parque Científico de Barcelona.

**Introducción y objetivos.** La composición de la microbiota intestinal se ha correlacionado con múltiples enfermedades inflamatorias, incluyendo la celiaquía. Los ratones DQ8-D<sup>d</sup>-villin-IL-15tg son actualmente el mejor modelo a nivel preclínico de celiaquía, pero no existe información sobre su microbioma intestinal. Por esta razón, el objetivo del trabajo actual es identificar el impacto a nivel taxonómico y funcional del consumo de una dieta con o sin gluten a nivel preclínico.

**Metodología.** Los ratones se dividieron en dos grupos (n= 5) que recibieron una dieta libre de gluten (REF) o una dieta con gluten y la administración por vía oral de 20 mg de gliadina tres veces por semana (GLI). A los 25 días se obtuvo el contenido cecal, que fue analizado mediante secuenciación de la región 16S del *ARNr*. Con los resultados taxonómicos obtenidos, se realizó una predicción de rutas biológicas utilizando la herramienta PICRUST2 y la librería KEGG.

**Resultado.** La diversidad alfa de los grupos REF y GLI no mostró diferencias, mientras que la beta resultó ser diferente significativamente. A nivel taxonómico, se observaron numerosas

diferencias entre los grupos REF y GLI, destacando la disminución de los géneros *Akkermansia*, *Odoribacter* o *Parabacteroides* y el aumento de *Chlamydia* y *Desulfovibrio* en los animales que recibieron gliadina. A nivel funcional, se constató una disminución en el grupo GLI de las rutas biológicas del sistema de fosfotransferasa, el metabolismo del butirato, del almidón y la sacarosa o la biosíntesis de cofactores, entre otras. Los resultados del modelo se corresponden con los observados a nivel clínico.

**Conclusiones.** Los cambios en la microbiota en este modelo preclínico permiten adquirir un mejor conocimiento sobre las alteraciones asociadas a la celiaquía en relación con la composición y la función del microbioma intestinal, abriendo la posibilidad de explorar el efecto de nuevas intervenciones nutricionales en este modelo.

**P.3. *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG: una buena estrategia para mejorar la conducta, inmunidad y estado redox-inflamatorio de ratones viejos.** De la Fuente del Rey M<sup>1</sup>, Díaz Del Cerro E<sup>1</sup>, Soto M<sup>1</sup>, Ceprián N<sup>1</sup>, Romero V<sup>2</sup>, Solo de Zaldívar B<sup>3</sup>, Requena T<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Universidad Complutense de Madrid. <sup>2</sup>Universidad Europea de Madrid. <sup>3</sup>CIAL-CSIC.

**Introducción/Objetivos.** Al envejecer tiene lugar un deterioro de los sistemas homeostáticos como el nervioso e inmunitario lo que conduce a una mayor morbilidad y mortalidad. La suplementación con ciertos probióticos ha demostrado mejorar esos sistemas y conseguir un adecuado mantenimiento de la salud. *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG (LGG) presenta algunos de estos efectos, pero su capacidad para conseguir una vejez saludable apenas ha sido comprobada en mamíferos. El objetivo del trabajo fue estudiar, en ratones viejos, el efecto de la ingestión de LGG durante 4 semanas en diversas pruebas conductuales, así como en la función y estado oxidativo-inflamatorio de leucocitos peritoneales.

**Métodos.** Ratonas (ICR-CD1) viejas (72±4 semanas), se dividieron en dos grupos (n= 7/grupo): 1) Animales suplementados con LGG (V LGG) (ingirieron durante 4 semanas 10<sup>9</sup> ufc/ratón/día disuelto en el agua); 2) Animales control (VC). Además, se utilizó un grupo de 7 ratonas adultas (32±4 semanas) como control de edad (AC). Los grupos AC y VC recibieron una cantidad similar de bebida sin LGG. Tras las 4 semanas, se realizó una batería de pruebas conductuales (coordinación, vigor neuromuscular, equilibrio, ansiedad, exploración), y se extrajeron leucocitos peritoneales para estudiar su funcionalidad y estado oxidativo-inflamatorio.

**Resultados.** Los animales V LGG presentaron menor ansiedad y mayor exploración que los VC. También, mostraron funciones inmunitarias (quimiotaxis, fagocitosis, actividad antitumoral NK y linfoproliferación en respuesta a mitógenos) y estado redox (cociente glutatión oxidado/glutatión reducido, enzimas antioxidantes y daño oxidativo a lípidos) e inflamatorio (linfoproliferación basal) mejores que los VC. En los parámetros estudiados los valores de los V LGG fueron similares a los de AC.

**Conclusiones.** La administración de LGG, durante un periodo corto, podría ser una buena estrategia para ralentizar el deterioro del sistema nervioso e inmunitario que sucede al envejecer, mejorando el estado de oxidación-inflamación, lo que permitiría favorecer una vejez y longevidad saludables.

**P.4. El kéfir como modulador de la microbiota intestinal en un modelo murino de pancreatitis aguda.** Grasa López L, Aguirre-Ramírez D, Sánchez Paniagua L. *Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza.*

**Introducción y objetivos.** La pancreatitis aguda es una enfermedad relevante para la salud pública que requiere nuevos enfoques preventivos y terapéuticos para aliviar los síntomas clínicos y reducir las complicaciones. Este estudio investiga el potencial de bebidas de kéfir, elaboradas con leche pasteurizada (KLP) y lactosuero (KLS), como alimentos funcionales capaces de modular el eje páncreas-intestino-microbiota en un modelo murino de pancreatitis aguda (PA).

**Metodología.** Treinta ratones BALB/cJrj fueron divididos aleatoriamente en seis grupos: Control (solución salina, 14 días), PA inducida por ceruleína (50 µg/kg/h IP, días 11-12), KLP, KLS, KLPPA y KLSPA. Tras los tratamientos, se extrajo DNA bacteriano fecal y se amplificó el gen *16S rRNA* para su secuenciación en Illumina MiSeq. El análisis bioinformático se realizó con QIIME2 y paquetes de R.

**Resultados.** Aunque no se observaron cambios significativos en la diversidad alfa y beta entre los grupos, sí hubo alteraciones en la abundancia de bacterias específicas. Los ratones con PA mostraron una reducción de *Clostridium sp Clone-44*, una bacteria beneficiosa para la salud intestinal, usualmente disminuida en la pancreatitis. En el grupo KLPPA, se incrementó significativamente la abundancia de la familia *Marinifilaceae* y el género *Odoribacter*, bacterias productoras de butirato con actividad antiinflamatoria, sugiriendo un efecto positivo del KLP frente a la disbiosis inducida por PA. Por el contrario, KLS no mostró efectos significativos en la modulación de la microbiota intestinal.

**Conclusiones.** El kéfir elaborado con leche pasteurizada (KLP) demostró capacidad para modular la microbiota intestinal alterada por la pancreatitis aguda, lo que subraya su potencial como alimento funcional con propiedades terapéuticas o preventivas para mitigar la disbiosis asociada a esta enfermedad.

**P.5. Impacto del consumo moderado de vino en la microbiota intestinal en un modelo de Alzheimer.** Sampayo-Rodríguez SP<sup>1</sup>, Íñiguez M<sup>1</sup>, Recio-Fernández E<sup>1</sup>, Yuste S<sup>2</sup>, Mosele J<sup>3</sup>, Motilva MJ<sup>4</sup>, Pérez-Matute P<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica de la Rioja (CIBIR). <sup>2</sup>Universitat de Lleida. <sup>3</sup>Universidad de La Rioja. <sup>4</sup>Instituto de Ciencias de la Vid y del Vino (ICVV).

Se ha descrito una asociación entre la enfermedad de Alzheimer (EA) y la microbiota intestinal (MI) debido a la interacción bidireccional del eje intestino-cerebro. La dieta es uno de los factores con mayor impacto en la MI. En este contexto, el consumo moderado de vino tinto dentro de un patrón de dieta mediterránea y un estilo de vida saludable destaca como una valiosa fuente de compuestos fenólicos, los cuales mantienen una relación bidireccional con la MI. El objetivo de este trabajo fue estudiar los efectos del consumo moderado de vino tinto en un modelo animal de Alzheimer (ratones APP/PSEN1) y su asociación con cambios en la MI. Para ello se realizó una suplementación con vino tinto con y sin alcohol durante 6 meses. Posteriormente, se analizaron los niveles de placas beta-amiloides del hipocampo mediante ELISA e inmunohistoquímica y se realizó un análisis metataxonómico en muestras fecales mediante ultrasecuenciación del gen *16S rRNA*. Se encontró que la suplementación con una dosis equivalente en humanos de 400 mL de vino desalcoholizado (400SA) redujo los niveles de péptido amiloide  $\beta$ 42 y  $\beta$ 40, y de placas amiloides en el hipocampo de ambos sexos. El análisis metataxonómico no mostró cambios en la alfa-diversidad entre los grupos; sin embargo, se observaron diferencias significativas en la beta-diversidad (índice Jaccard) para ambos sexos. Además, se observó un enriquecimiento del género *Acetatifactor*, productor de ácidos grasos de cadena corta y de los géneros, *Eubacterium\_coprostraliigenes\_g*, *Eubacterium\_fissicatena\_group* y *Anaeroplasmia* en los machos del grupo 400SA, y del género *Akkermansia* en las hembras del grupo 400SA. Estos cambios se acompañaron de modificaciones en el metaboloma fecal. Estos resultados sugieren que el consumo de vino desalcoholizado (400 mL) previene la acumulación de beta-amiloide e induce modificaciones positivas en la MI.

**P.6. Ingesta de dos postbióticos y un prebiótico mejora los sistemas homeostáticos y longevidad en ratones.** Baca Muñoz A, Félix Escalera J, Díaz del Cerro E, De la Fuente Del Rey M. *Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Unidad de Fisiología Animal. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid.*

La comunicación que existe entre los sistemas homeostáticos nervioso e inmunitario y la microbiota intestinal se deteriora con el envejecimiento, debido al establecimiento de un estrés oxidativo. Se ha propuesto que la administración de prebióticos y postbióticos podría ayudar al mantenimiento de este diálogo promoviendo un envejecimiento exitoso. Sin embargo, se desconoce si la ingesta de estos compuestos puede tener un impacto en la edad biológica y longevidad en ratones. Para ello, el objetivo del trabajo fue analizar el efecto de la ingesta de un preparado con dos postbióticos (espermidina e inmunoferon®) y un prebiótico (hesperidina) sobre la conducta, inmunidad y estrés oxidativo en ratones viejos. Se usaron ratones hembra viejas divididas en 3 grupos: grupo experimental (recibieron 21

mg del suplemento en 200  $\mu$ L de agua/día/2 semanas), grupo placebo (recibieron 200  $\mu$ L de agua/día/2 semanas), y grupo control (sin manipulación). Tras dos semanas, se sometieron a una serie de pruebas conductuales y se extrajeron leucocitos peritoneales para valorar inmunidad y estrés oxidativo. Los resultados muestran que los animales que ingirieron el preparado tienen mayor exploración y coordinación y menores niveles de ansiedad, así como mayor linfoproliferación y quimiotaxis, respecto a los grupos placebo y control. También se observa un aumento de las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa y reductasa y una disminución del glutatión oxidado, y menor inflamación. Todo ello se traduce en una menor velocidad de envejecimiento o edad biológica (valorada por el “Immunity Clock murino”), y una mayor longevidad. Podemos concluir que la administración oral de estos compuestos con propiedades antioxidantes (inmunoferon®, hesperidina y espermidina) en ratones viejos, mejora la conducta y la inmunidad, disminuye el estrés oxidativo, y la edad biológica, aumentando la longevidad. En consecuencia, se propone la ingesta de este suplemento como posible estrategia para conseguir una longevidad saludable.

**P.7. Cambios en la microbiota de leche de rata tras una dieta con fibra y polifenoles.** Ceballos-Sánchez D, Casanova-Crespo S, Rodríguez-Lagunas MJ, Castell M, Massot C, Pérez Cano FJ. *Universidad de Barcelona.*

**Introducción.** La suplementación dietética con fibra y polifenoles modifica el microbioma intestinal (1), pero aún se desconoce su influencia en la composición de la microbiota de la leche materna (2). Este estudio tiene como objetivo explorar cómo una dieta materna enriquecida en fibra y polifenoles puede modular la microbiota de la leche materna en rata.

**Metodología.** Un grupo recibió la dieta control (REF), mientras que los demás fueron alimentados con una dieta experimental enriquecida con fibra/polifenoles (9%/0,5%) durante uno de los siguientes periodos, cada uno con una duración de 21 días: pregestación (P), gestación (G) o lactancia (L). El último grupo recibió la dieta experimental durante los tres periodos consecutivos (9 semanas) (PGL). La composición microbiana de la leche materna de las madres al final de la lactancia se determinó mediante la secuenciación del gen del *ARN* ribosómico *16S*, regiones V3-V4.

**Resultados.** La administración de la dieta experimental durante los tres periodos de intervención (grupo PGL) incrementó significativamente la diversidad alfa en comparación con el grupo REF, mientras que no se observaron cambios en la diversidad beta entre ninguno de los grupos. A nivel taxonómico, el grupo PGL mostró el mayor impacto, evidenciado principalmente por una disminución en la abundancia relativa de Microrocaceae (particularmente *Rothia*) y Enterobacteriaceae (notablemente *Escherichia-Shigella*), así como de los géneros *Streptococcus* y *Lactococcus*, entre otros. Además, tanto el grupo

PGL como el grupo que recibió la dieta experimental durante la lactancia (grupo L) mostraron una reducción significativa en la abundancia relativa de Clostridiaceae, Lachnospiraceae y Ruminococcaceae. En los grupos P y L tan solo se observan cambios puntuales al final del estudio.

**Conclusiones.** Los resultados indican que la dieta experimental enriquecida con fibra y polifenoles tiene un impacto significativo en la composición de la microbiota de la leche materna y estos dependen del período de intervención.

## SESIÓN 2 – USOS CLÍNICOS

Jueves 20 de febrero de 2025

**P.8. Papel de una alimentación saludable en la microbiota intestinal y la función cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve.** Mora-Ortiz M, Cardelo MP, Abollo-Jiménez F, Conde-Gavilán C, Rivas-García L, Porrás-Pérez E, Corina A, Agüera-Morales E, Malagón MM, Pineda Reyes R, Yubero-Serrano EM, López-Miranda J, Camargo A, Pérez-Martínez P. *Instituto Maimonides de Investigación Biomédica. Córdoba.*

**Introducción/objetivos.** El deterioro cognitivo leve (DCL) es un síndrome caracterizado por el declive de diversas funciones cognitivas, como la memoria, la percepción y el lenguaje. El eje intestino-cerebro se ha relacionado anteriormente con el envejecimiento y los trastornos neuropsiquiátricos, lo que sugiere un papel potencial en el desarrollo del DCL. Nuestro objetivo es evaluar la relación entre la microbiota intestinal y el DCL, y su impacto en el deterioro cognitivo. Además, pretendemos identificar los patrones dietéticos que favorecen un perfil bacteriano vinculado a una función cognitiva preservada.

**Metodología.** En este trabajo, 50 individuos con DCL fueron asignados aleatoriamente para seguir tres intervenciones dietéticas de forma randomizada cruzada durante 24 semanas: i) una dieta Mediterránea, ii) una dieta Mediterránea suplementada con un probiótico y iii) una dieta saludable según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, con un periodo total de seguimiento dietético de 72 semanas. La microbiota intestinal fue analizada mediante metagenómica shotgun, y se realizaron pruebas cognitivas.

**Resultados.** Nuestro análisis mostró que especies bacterianas como *Bacteroides clarus*, *Clostridium paraputrificum*, y *Collinella stercoris* se asociaron con un peor estado cognitivo y con el consumo de hamburguesas, donuts, refrescos, mantequilla y snacks. Además, *Prevotella amnii* y *Abisella dolichum* se relacionaron significativamente con una evaluación negativa en la ADAS-COG-11. Las aceitunas y los frutos secos fueron los principales alimentos asociados a un mejor estado cognitivo. Por último, identificamos algunas especies como *Enterococcus*

*faecium* y *Lactobacillus plantarum* asociadas positivamente con la memoria.

**Conclusiones.** Nuestros resultados sugieren que alimentos como las aceitunas y los frutos secos favorecen la salud cognitiva. Por el contrario, alimentos procesados y azucarados se asociaron con peores resultados cognitivos. Estos resultados subrayan la importancia de recomendaciones dietéticas que haga hincapié en los alimentos integrales y los patrones alimentarios saludables para promover la salud cognitiva.

**P.9. Microbiota deportiva, el futuro en el rendimiento deportivo.** Díaz Cruz MR<sup>1</sup>, De la Rosa Ochoa N<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Centro de Salud Talavera Centro. Talavera de la Reina, Toledo. Clínica Ébora Salud y Álvarez Bielsa. <sup>2</sup>Centro privado en Puebla de Montalbán. HM IMI Toledo.

**Caso clínico.** Mujer de 25 años tenista profesional refiere desde hace 3 meses disminución en su rendimiento especialmente, dificultad para recuperarse después de cada partido o entrenamiento. Además, aumento de síntomas digestivos conocidos. Toma Magnesio y Creatina. AP: Sd. intestino irritable. EF: ABD: leve dolor a la palpación en mesogastrio. Reflejos, tono muscular y fuerza que son normales con escala MRC 3-4. PPCC: analítica general: normal. TMG: Tc y Dm elevadas. Tratamiento: *Bacillus coagulans*, Omega-3, Curcumina, NAC-L Glutacion durante 3 meses. Se reajusta dieta, además comienza sesiones de Psicoterapia. Evolución: la paciente reporta mejoría de síntomas digestivos además de mejor recuperación y menor cansancio en su rendimiento.

**Conclusiones.** El rendimiento deportivo depende de numerosos factores entre los cuales uno de los más novedosos e interesantes es la microbiota. En este sentido está demostrado que las personas con problemas digestivos sufren más problemas en su rendimiento que los que no. Así mismo la microbiota juega un papel esencial en inflamación general, prevención de lesiones, recuperación muscular y energía y salud mental del deportista. La suplementación con cepas probióticas específicas es una línea interesante de tratamiento. *Bacillus coagulans* se postula como una opción especialmente en aquellos que sufren de falta de energía o mala recuperación tras el ejercicio se ha demostrado en estudios clínicos que reduce daño muscular y mejora la recuperación. Además de otros suplementos moduladores de la microbiota como Omega-3, que disminuye la inflamación y Curcumina con acción antioxidante y antiinflamatoria especialmente útil en mujeres. Así mismo, destaca cada vez más el papel de antioxidantes como L-Glutacion que son esenciales en la disminución de radicales libres y potenciación de sistema inmune. Por tanto, se abren nuevas e interesantes líneas futuras con respecto al rendimiento deportivo y sin duda el continuo estudio y modulación de la microbiota podría mejorar y ayudar a optimizarlo, aunque desde luego hacen falta más estudios con cepas probióticas específicas seleccionadas.

**P.10. Estudio piloto sobre el efecto en la microbiota de unos probióticos específicos en pacientes con infecciones recurrentes en reproducción asistida.** González Salteiro E<sup>1</sup>, Paisano Felipe Y<sup>2</sup>, Ramos Rata MI<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Fer-typharm. <sup>2</sup>Clínica Ginefiv. Madrid. <sup>3</sup>HM Fertility Center Vallés.

**Introducción.** La microbiota del tracto reproductivo femenino, dominada por especies de *Lactobacillus*, es esencial para mantener un entorno óptimo para la implantación embrionaria. Alteraciones en este equilibrio pueden impactar negativamente la fertilidad. Este estudio evalúa el efecto de la administración conjunta de probióticos orales (*Lactobacillus rhamnosus* BPL205, *Lactobacillus plantarum* BPL207 y *Lactobacillus crispatus* BPL209) con vitamina D, en la restauración de la salud vaginal y su influencia en el microambiente intestinal y vaginal.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio piloto prospectivo en 38 pacientes con infecciones genitourinarias recurrentes y que acuden a un centro de fertilidad. Se evaluó el microbioma, así como la reducción de la vaginosis bacteriana y la normalización del pH vaginal a las 5 y 10 semanas.

**Resultados.** Se registró una reducción significativa de la vaginosis bacteriana del 68,04% (p= 0,001) a las 5 semanas y del 83,08% (p= 0,001) a las 10 semanas. El pH vaginal saludable (< 4,5) se restableció en el 61,76% de las pacientes a las 5 semanas y en el 91,18% a las 10 semanas (p= 0,001). El análisis del microbioma mostró una disminución significativa de *Anaerococcus vaginalis* (de 1,10% a 0,48%) y *Collinsella aerofaciens* (de 0,46% a 0,11%) en el intestino tras 10 semanas de uso de los probióticos con vitamina D. Además, se observó que el aumento de *Lactobacillus iners* vaginal se asoció con la presencia de vaginosis y levaduras.

**Conclusiones.** La suplementación con *L. rhamnosus* BPL205, *L. plantarum* BPL207 y *L. crispatus* BPL209 junto con vitamina D, mejora la salud vaginal. Esto promueve un entorno que limita la proliferación de patógenos y podría mejorar la fertilidad. Asimismo, parece reducir algunas especies microbianas intestinales relacionadas con procesos inflamatorios y metabólicos que podrían desencadenar un efecto negativo en la fertilidad

**P.11. Impacto de las intervenciones de Enfermería en la modulación del microbioma intestinal y su aplicación clínica.** Otero Vallina D. *Fundación Hospital de Jove. Asturias*

**Introducción/Objetivos.** El microbioma intestinal influye en múltiples aspectos de la salud humana, incluyendo la inmunidad, metabolismo y bienestar psicológico. Esta revisión bibliográfica se centra en cómo las intervenciones de enfermería pueden influir en el equilibrio del microbioma intestinal, promoviendo un estado saludable y previniendo trastornos asociados a la disbiosis.

**Metodología.** Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva utilizando bases de datos como PubMed, Scopus y Clinical

Key, priorizando revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados entre 2014 y 2024, seleccionado preferente aquellos de los últimos 5 años que evalúan la eficacia de las intervenciones de enfermería en la modulación del microbioma intestinal. Se utilizaron términos como “Microbiota”, “Intervenciones de Enfermería”, “Salud Intestinal”, “Educación Nutricional”, “Lactancia Materna”, “Estrés”, y “Actividad Física”.

**Resultados.** Las intervenciones de enfermería, incluyendo educación nutricional, promoción de lactancia materna y manejo de estrés y actividad física, mostraron mejorar la diversidad y funcionalidad del microbioma. Estas prácticas disminuyeron la incidencia de enfermedades metabólicas, inflamatorias, neuropsiquiátricas y autoinmunes.

**Conclusiones.** Las estrategias de enfermería en la regulación del microbioma intestinal son efectivas y necesarias en la práctica clínica. Integrar estas intervenciones mejora la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con la disbiosis, evidenciando la importancia de su inclusión en los protocolos clínicos habituales.

**P.13. Los primeros mil días: clave en el desarrollo de alergias alimentarias.** Dávila Terán T. *Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid.*

**Introducción.** Las alergias alimentarias son causadas por una respuesta inmune alterada y un fallo en la tolerancia antigénica. Su prevalencia está en aumento, considerándose un problema de salud pública. La microbiota intestinal es imprescindible para el correcto desarrollo y maduración del sistema inmune, especialmente durante los primeros mil días de vida, conocida como “ventana de oportunidad”. El objetivo de este estudio es determinar si distintos factores de riesgo que afectan al desarrollo de la microbiota intestinal se relacionan con el desarrollo de alergias alimentarias.

**Métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo observacional en niños que fueron atendidos en los servicios de alergología y pediatría, se incluyeron 200 niños, de los cuales 100 presentaban alergias alimentarias y 100 no. Se recopilaron datos sobre el modo y edad de nacimiento, uso de antibióticos en los primeros años de vida y haber recibido lactancia materna. Se realizó un análisis estadístico mediante pruebas de chi-cuadrado para evaluar la asociación entre estos factores de riesgo y el desarrollo de alergias alimentarias.

**Resultados.** La edad media fue de 5 años y el 65% eran varones. Los factores de riesgo que presentaron un valor estadísticamente significativo para el desarrollo de alergias alimentarias fueron: prematuridad (p= 0,0063), uso de antibióticos (p< 0,0001) y no haber recibido lactancia materna (p= 0,0021). Haber nacido por cesárea no fue estadísticamente significativo para esta población.

**Conclusiones.** Los resultados de este estudio resaltan la importancia de los primeros años de vida en el desarrollo de

la microbiota intestinal y su influencia para desarrollar alergias alimentarias. Estos hallazgos subrayan la necesidad de promover estrategias que favorezcan el desarrollo de una microbiota saludable, como evitar el uso innecesario de antibióticos y fomentar la lactancia materna. La identificación y modificación de estos factores de riesgo podrían ser claves para prevenir diversas alergias alimentarias en la infancia.

**P.14. Metaanálisis de la influencia de edad y sexo en la definición del microbioma intestinal normal.** Domínguez Verde C, Grasa López L. *Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza.*

**Introducción/Objetivo.** En los últimos años, el impacto de los microorganismos en el organismo humano ha generado un creciente interés científico, social y económico. Esto ha impulsado el desarrollo de servicios comerciales de análisis de microbioma que, sin embargo, suelen centrarse en un número limitado de bacterias de la compleja comunidad microbiana intestinal, proponiendo diagnósticos de disbiosis sin un marco de referencia claro. La falta de estándares científicos sobre los patrones de normalidad de la microbiota intestinal limita la interpretación de estos análisis, restringiendo su utilidad clínica. Este estudio propone una aproximación inicial para establecer valores de referencia de la microbiota intestinal en individuos sanos.

**Metodología.** Mediante un metaanálisis de datos de secuenciación de *16S ARN* ribosómico obtenidos del European Nucleotide Archive (ENA), se analizaron sujetos clasificados como sanos o control. Los metadatos más accesibles, edad y sexo, se utilizaron para explorar su influencia en la definición de una microbiota saludable. El preprocesamiento de lecturas se realizó con DADA2 1.32.0, descartando muestras con menos de 20.000 lecturas. La asignación taxonómica empleó un clasificador bayesiano con Silva 138.1 como referencia en R 3.2.2, donde también se analizaron diversidad y abundancia relativa.

**Resultados.** Los resultados preliminares revelaron diferencias significativas en la microbiota a nivel de beta diversidad al segmentar por edad y género, aunque con una considerable variabilidad interindividual. Si bien se identificaron patrones comunes, como la predominancia de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, especies clave frecuentemente evaluadas en los servicios de análisis, como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila*, presentaron mayores niveles en mujeres, mientras que *Anaerostipes hadrus* fue más abundante en personas mayores de 60 años.

**Conclusiones.** La variabilidad en la microbiota intestinal sugiere que las definiciones de “normalidad” deben contextualizarse según las características de cada paciente. Asimismo, destaca la necesidad de un esfuerzo colectivo para recopilar datos sobre factores relevantes, como la dieta, que pueden influir en la microbiota.

**P.15. Microorganismos degradadores de sorbitol candidatos a probióticos en la intolerancia al sorbitol: una revisión narrativa.** Rojo Fernández F<sup>1</sup>, de Cangas Morán R<sup>1</sup>, Bahamonde Nava JR<sup>2</sup>, Cuello Carnero J<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Dpto. Investigación en Nutrición de Precisión. Centro Salud Nutricional. Gijón, Asturias. <sup>2</sup>Facultad Padre Ossó. Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias. <sup>3</sup>Nutrición y Dietética. Gijón, Asturias.

**Introducción.** El sorbitol (D-glucitol) es un polialcohol presente en frutas, vegetales, alimentos procesados y chicles y utilizado como aditivo alimentario. Presenta una absorción intestinal incompleta (80%) y puede causar síntomas gastrointestinales, de una forma dosis-dependiente (5-20 g/día) en pacientes con intolerancia al sorbitol. La variabilidad interindividual en la sintomatología se atribuye a una disbiosis intestinal, que conlleva una depleción de bacterias que catabolizan el sorbitol. La administración de probióticos degradadores del mismo se erige como una alternativa prometedora a la exclusión del sorbitol de la dieta. Su catabolismo microbiano está mediado por el Sistema Fosfotransferasa dependiente de fosfoenolpiruvato (PTS) e involucra la D-sorbitol 6P-DH (Stol-PDh). Se siguió la metodología Scale for the Assessment of Narrative Review Article (SANRA).

**Objetivo.** Caracterizar la disbiosis intestinal existente en la intolerancia al sorbitol e identificar bacterias candidatas a probióticos que degradan el mismo.

**Material y métodos.** Búsqueda PubMed, sintaxis booleana: (sorbitol [title] OR «D-sorbitol» [title] OR «sugar alcohol\*» [title]) AND (microbiota OR microbiome OR probiotic\* OR «sorbitol catabolism» OR «sorbitol degradation»), inglés y 1990-2024.

**Resultados.** n= 34 estudios (PubMed: n= 31, bola nieve: n= 3) y descartados (n= 24). En modelos animales el consumo agudo de sorbitol aumenta de forma dosis-dependiente las *Enterobacteriaceae*, particularmente *E. coli* y *Lactobacillus* capaces de degradar el sorbitol). Sin embargo, el consumo crónico de sorbitol induce una disbiosis intestinal (reducción *Bifidobacterium*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium ventriosum*, *Candidatus Arthromitus* y *Ruminococcus* y aumento *Helicobacter*, *Tyzzereella*, *Alistipes* y *Prevotella*). El sorbitol es degradado por *Clostridia*, *Erysipelotrichia*, *Escherichia coli* Nissle 1917, *Anaerostipes caccae*, *Bacillus subtilis*, *L. plantarum* NF92, *L. casei*, *L. paracasei* ssp. *paracasei* y *Pediococcus parvulus* 2.6.

**Conclusiones.** *E. coli* Nissle 1917, *Bacillus subtilis*, *A. caccae*, *L. plantarum* NF92, *L. casei*, *L. paracasei* ssp. *paracasei* y *Pediococcus parvulus* 2.6 se erigen como probióticos potenciales en el tratamiento de la intolerancia al sorbitol.

**P.16. Nuevo compuesto bioactivo derivado de *Bifidobacterium* para la inhibición de *Cutibacterium acnes*.** Fernández Gosende M, Manrique Ronquillo P, Hidalgo Cantabrana C, Martínez Álvarez N. *Microviable Therapeutics S.L.*

**Introducción/objetivos.** El acné es una de las enfermedades cutáneas más frecuentes a nivel mundial. Aproximadamente, el 85% de los adolescentes y adultos jóvenes lo padecen. Uno de los factores que interviene en la aparición de acné es el sobrecrecimiento bacteriano, siendo *Cutibacterium acnes* el principal implicado. El objetivo del presente trabajo es el desarrollo de nuevos bioactivos para combatir el acné basados en la inhibición de *C. acnes*.

**Metodología.** Se seleccionaron cepas de *Bifidobacterium* spp., pertenecientes a cinco especies diferentes, consideradas como seguras por la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria). Se obtuvieron diferentes fracciones bacterianas que se ensayaron frente a *C. acnes* CECT 5684, cepa aislada de una lesión de acné. Tras comprobar la capacidad de inhibición *in vitro* de las mismas, se seleccionó una fracción, MT750, y se llevó a ensayo clínico en un panel de 20 voluntarios con acné.

**Resultados.** La fracción MT750 fue capaz de inhibir el 55,17% del crecimiento de *C. acnes* a las 20 horas de cultivo *in vitro* empleando una dosis de bioactivo del 6%. Con dosis superiores se vio un incremento en la inhibición, con un 86,25% para dosis del 10% y alcanzándose la inhibición total de *C. acnes* cuando se emplea un 25% de bioactivo. Los resultados del ensayo clínico mostraron una disminución significativa del volumen y altura de acné del  $12,79 \pm 4,79\%$  y  $4,21 \pm 1,07\%$ , respectivamente, y una disminución significativa del número de lesiones de acné de un  $14,25 \pm 6,71\%$ , después de los 28 días del tratamiento, en comparación con los valores iniciales.

**Conclusiones.** El bioactivo MT750 resultó eficaz en el control del crecimiento de *C. acnes* y en la mejora de la sintomatología asociada al acné. La aplicación en cosmética de bioactivos derivados de *Bifidobacterium* resulta una vía prometedora para abordar diferentes afecciones de la piel.

**P.17. *Lactobacillus gasseri* KABP064 es un potencial probiótico que coloniza la vagina de mujeres sanas tras su administración oral.** Armengol E<sup>1</sup>, Pérez M<sup>1</sup>, Cruells A<sup>2</sup>, Carrón N<sup>2</sup>, Espadaler-Mazo J<sup>1</sup>, Del Casale A<sup>3</sup>, Campedelli I<sup>3</sup>, Aldea-Perona A<sup>4</sup>, Pérez Otero M<sup>4</sup>, Rodríguez-Palmero M<sup>1</sup>, Huedo P<sup>1</sup>. <sup>1</sup>R&D Department. AB-BIOTICS S.A. (KANEKA Corp.). Barcelona. <sup>2</sup>Microomics Systems S.L. Barcelona. <sup>3</sup>Microbion SRL. Open Innovation Department. Verona, Italia. <sup>4</sup>Clinical Pharmacology. Hospital del Mar. Barcelona.

**Introducción.** La disbiosis vaginal se caracteriza por la reducción de la abundancia de lactobacilos y el sobrecrecimiento

de patógenos urogenitales, y se asocia con la recurrencia de infecciones vaginales y problemas reproductivos. En este trabajo, se caracterizó el potencial probiótico de las cepas vaginales *L. gasseri* KABP064 (CECT30648) y *L. crispatus* KABP066 (CECT30647), y se estudió su capacidad para migrar al tracto vaginal tras su administración oral en un estudio clínico con mujeres sanas.

**Metodología.** Se estudió la tolerancia al entorno del tracto gastrointestinal y vaginal, la adhesión al epitelio vaginal y la actividad antimicrobiana contra 10 patógenos vaginales. En el estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, 48 mujeres sanas (18-45 años) consumieron una capsula diaria de *L. gasseri* (10<sup>9</sup> UFC), *L. gasseri* más *L. crispatus* (1,5x10<sup>9</sup> UFC) o placebo durante 18 días. La presencia de las cepas se estudió mediante qPCR específica de cepa en muestras vaginales recogidas cada 3 días. El microbioma vaginal se estudió por secuenciación del gen *16S rRNA*. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético del Parc Salut Mar (Barcelona, España) y se registró en clinicaltrial.gov (NCT0568839).

**Resultados.** Las cepas mostraron resistencia frente a las condiciones del tracto gastrointestinal y vaginal, así como una gran capacidad para adherirse al epitelio vaginal. Ambas cepas antagonizaron *Candida* spp., y patógenos bacterianos anaeróbicos y aeróbicos. Si bien la cepa *L. crispatus* KABP066 no fue detectada en ninguna muestra vaginal, *L. gasseri* KABP064 se detectó en el 55,9% de las voluntarias de los grupos probióticos agrupados ( $p=0,008$  vs placebo). La colonización se observó a partir del día 3, con un pico en el día 6. La abundancia relativa de los géneros no-*Lactobacillus* disminuyó significativamente en el grupo probiótico después de la intervención ( $p=0,047$  vs día 0).

**Conclusión.** *L. gasseri* KABP064 ejerce actividad antimicrobiana de amplio espectro y puede colonizar el tracto vaginal de mujeres sanas, mostrando potencial para promover la salud vaginal.

**P.18. Potencial probiótico y postbiótico de una nueva cepa de *Companilactobacillus alimentarius* frente a obesidad.** Goyache I<sup>1</sup>, Valdés L<sup>2</sup>, López-Yoldi M<sup>1</sup>, Rodas AL<sup>2</sup>, Virto R<sup>2</sup>, Milagro FI<sup>1</sup>, Aranaz P<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Centro de Investigación en Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>CNTA. San Adrián.

**Introducción.** Una de las estrategias para reducir el desarrollo de las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad, como la resistencia a insulina, exceso de tejido adiposo o inflamación, es la modulación de la microbiota intestinal mediante la administración de cepas bacterianas probióticas o de sus metabolitos postbióticos.

**Metodología.** En un primer ensayo, se evaluó la eficacia de la suplementación con una nueva cepa probiótica de *Companilactobacillus alimentarius* en un modelo de ratón C57BL/6 con obesidad inducida por dieta. En un segundo estudio, se

evaluó el efecto de la suplementación con el sobrenadante libre de células (SLC) procedente del cultivo bacteriano de esta cepa sobre el mismo modelo roedor. En ambos casos, se determinó el efecto sobre el peso, composición corporal, adiposidad, glucemia y distintos parámetros bioquímicos, así como la microbiota intestinal mediante secuenciación parcial del gen *16S rRNA*.

**Resultados.** La suplementación con el probiótico *C. alimentarius* indujo una reducción significativa de distintos depósitos de grasa visceral y de las transaminasas hepáticas en comparación con la no suplementación, sin afectar al peso de los animales. Los animales suplementados con el SLC de *C. alimentarius* mostraron un menor peso corporal, menor proporción de todos los depósitos adiposos y mayor proporción de masa magra, frente a los no suplementados. Además, el grupo SLC mostró una mejor respuesta al test de tolerancia a la glucosa intraperitoneal y menores niveles de glucemia en ayunas. Los estudios de secuenciación del gen *16S* revelaron cambios significativos en la microbiota fecal de los animales suplementados con la forma probiótica y el SLC de *C. alimentarius*, en comparación con los controles, a nivel de familia, género y especie.

**Conclusiones.** Nuestros resultados demuestran las propiedades anti-obesogénicas y normoglucemiantes del probiótico *C. alimentarius* y de sus metabolitos postbióticos, así como su potencial utilidad frente a patologías relacionadas con el síndrome metabólico.

**P.19. La microbiota intestinal en el síndrome de intestino irritable: enfoque comparativo con controles representativos de la comunidad.** Álamo Marzo JM<sup>1</sup>, Sánchez Pellicer P<sup>2</sup>, Núñez Delegido E<sup>2</sup>, Such Ronda JF<sup>3</sup>, Martínez Villaescusa M<sup>2</sup>, Huertas López F<sup>4</sup>, Serrano López EM<sup>4</sup>, Martínez Moreno D<sup>4</sup>, Navarro López V<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio Análisis Clínicos. Hospital General Universitario Dr. Balmis. Alicante. <sup>2</sup>Grupo de Investigación MiBioPath. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Murcia. <sup>3</sup>Gastroenterología. Hospital Vithas Medimar. Alicante. <sup>4</sup>Marbyt – Smart Solutions for Biotechnology S.L. Murcia.

**Introducción/objetivos.** Existe una creciente evidencia de que la disbiosis intestinal es un factor clave en la fisiopatología del síndrome del intestino irritable (SII). Recientes revisiones sistemáticas de estudios caso-control que han caracterizado la microbiota intestinal mediante secuenciación del gen *16S rRNA* han revelado notables diferencias entre pacientes con SII y controles, aunque mayormente inconsistentes, lo que dificulta la identificación de patrones microbianos. Para este propósito, es esencial minimizar la variabilidad genética, dietética y ambiental mediante comparaciones con un grupo control representativo de la misma comunidad.

**Metodología.** Se analizó y comparó la microbiota intestinal a partir de muestras de heces mediante secuenciación del gen *16S rRNA* en 25 pacientes con SII diagnosticados según los criterios

de Roma IV y 110 sujetos sanos, sin enfermedades agudas o crónicas y sin medicación pautada continuada.

**Resultados.** La microbiota intestinal de los pacientes con SII fue más rica, pero mostró una menor diversidad alfa respecto al grupo control, lo que sugiere una simplificación y desbalance en las comunidades bacterianas, con un subconjunto pequeño de bacterias volviéndose más dominante. El estudio de la diversidad beta reveló diferencias significativas entre los pacientes con SII y los controles sanos, lo que también implica cambios notables a nivel de su composición. En el análisis del *heat tree* se evidenciaron los principales taxones asociados al SII, destacando la disminución de Firmicutes, principalmente debido a la clase Clostridia, y el aumento de Bacteroidota, impulsado por la expansión de las familias del orden Bacteroidales. Análisis de expresión diferencial, como la herramienta LEfSe y el modelo Random Forest, identificaron géneros importantes dentro de estos taxones, como *Bacteroides*, *Faecalibacterium* o *Blautia*, potenciales biomarcadores para el SII.

**Conclusiones.** Estos hallazgos revelan diferencias relevantes y significativas en la microbiota intestinal entre pacientes con SII y controles sanos de nuestra comunidad, lo que contribuye a comprender la fisiopatología asociada.

**P.20. Evaluación del potencial biotecnológico de la cepa probiótica *Shewanella putrefaciens* PDP11.** Tapia Paniagua ST, Rohra S, Moriñigo MÁ, Lozano Castro J. Universidad de Málaga.

Según la OMS, los probióticos son definidos como “microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del hospedador”. En este contexto, la cepa *Shewanella putrefaciens* Pdp11, aislada de la piel de doradas sanas, ha sido objeto de estudio por más de 20 años nuestro grupo de investigación, debido a sus efectos beneficiosos como probiótico en organismos acuícolas de interés comercial. Entre los efectos beneficiosos descritos destacan mejoras a nivel intestinal, inmunitario y fisiológico. Entre ellos, destaca el adelantamiento de la metamorfosis, incrementa el peso y el tamaño de los organismos; mejora la asimilación del alimento, la composición bioquímica y la concentración de ácidos grasos beneficiosos (omega 3 y 6); reduce la dispersión de tallas y acelera la cicatrización de heridas; protege frente a infecciones bacterianas y evita la disbiosis intestinal cuando se administra junto a antibióticos. Además, también se ha evaluado su potencial como paraprobiótico y postbiótico para valorar actividades enzimáticas de interés detectando actividad esterasa, lipasa, fosfatasa y capacidades degradativas frente a gelatina, taninos, celulosa y fitatos, actividades que pueden optimizarse según las condiciones de cultivo. Incluso, en ensayos *in vivo* suministrando ECPs de esta bacteria junto al alimento, ha evidenciado actividad antiviral frente al virus de la linfocistis en lubina y efectos antiproliferativos en líneas celulares de peces. Este último efecto ha sido de

interés por su futura relevancia biotecnológica de la cepa, de forma que el interés ha trascendido desde una inicial aplicación acuícola para explorar su efecto en líneas celulares de cáncer de páncreas humano (líneas tumorales NP18 y NP29). En ensayos iniciales con el postbiótico, se ha observado una significativa reducción de la viabilidad celular y bloqueo de distintas rutas kinasas, de forma diferencial.

## SESIÓN 4 – MICROBIOLOGÍA

Jueves 20 de febrero de 2025

**P.21. Explorando la microbiota de la leche del elefante asiático: tiempo de lactancia y factores ambientales.** Enríquez-Belenguer A<sup>1</sup>, Lahdenperä M<sup>2</sup>, Lummaa V<sup>2</sup>, Bernabeu M<sup>1</sup>, Collado MC<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC). Paterna, Valencia.* <sup>2</sup>*Department of Biology. Universidad de Turku. Finlandia.*

**Introducción/objetivos.** La lactancia, vínculo postnatal exclusivo de los mamíferos, es crucial para el desarrollo infantil. La leche materna, con composición variable entre especies, no solo satisface necesidades nutricionales, sino que también aporta compuestos bioactivos y microorganismos, favoreciendo la colonización intestinal. Aunque ha sido estudiada en humanos, la microbiota de la leche del elefante asiático (*Elephas maximus*) se desconoce. Esta especie, en peligro de extinción, enfrenta desafíos como baja reproducción y supervivencia de las crías. Este estudio analiza su diversidad microbiana en una población semi-cautiva en Myanmar.

**Metodología.** Se llevó a cabo un estudio longitudinal con muestras de leche de elefante del “Myanmar Timber Elephant Project” (Universidad de Turku), registrando datos sobre los elefantes, sus crías y factores ambientales. Se emplearon técnicas clásicas de microbiología para el aislamiento e identificación de bacterias lácticas y se secuenciaron genomas. Además, se realizó secuenciación masiva del gen *16S rRNA* (región v3-v4) para obtener el perfil de la microbiota.

**Resultados.** Se obtuvo una colección de 78 aislados de bacterias ácido-lácticas, correspondientes a 9 géneros distintos, siendo *Streptococcus*, *Lactococcus* y *Enterococcus*, los más abundantes. Los análisis filogenéticos indicaron que estos aislados son específicos de hospedador, ya que se agruparon distintamente a las cepas de referencia. Por otro lado, la secuenciación masiva mostró 854 especies diferentes presentes donde la familia más representada es Streptococcaceae, seguida de Enterobacteriaceae y Staphylococcaceae. Al comparar con muestras de leche humana, no se observaron diferencias significativas en la diversidad alfa, pero el análisis de beta-diversidad mostró perfiles microbianos distintos. Finalmente, el estudio de factores asociados a la microbiota

reveló que la estación influye en la diversidad, probablemente debido a variaciones en la dieta.

**Conclusiones.** Este estudio describe la microbiota de la leche del elefante asiático, presentando una colección de aislados, y analizando su composición y factores asociados, abriendo perspectivas para futuros estudios.

**P.22. Glicosidasas del metagenoma de la microbiota intestinal infantil para incrementar el efecto prebiótico de la leche bovina.** Boscá Sánchez I<sup>1</sup>, Moya González EM<sup>1</sup>, Yebra Yebra MJ<sup>1</sup>, Rodríguez DÍa J<sup>2</sup>. <sup>1</sup>*Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA – CSIC).* <sup>2</sup>*Universitat de València.*

**Introducción.** La leche bovina se usa comúnmente en fórmulas infantiles por su similitud con la leche materna en nutrientes. A diferencia de la leche bovina, la humana contiene glicanos bioactivos (HMOs) que favorecen el desarrollo de un microbioma rico en el género *Bifidobacterium* en el intestino de los lactantes. Ambos tipos de leche contienen sin embargo *N*-glicanos conjugados a muchas glicoproteínas y las bacterias adaptadas al intestino presentan glicosidasas que permiten metabolizar de manera específica y secuencial estos glicanos complejos.

**Objetivo.** Utilizar glicosidasas para mejorar la biodisponibilidad de los *N*-glicanos presentes en la leche bovina y fomentar el crecimiento selectivo de especies del género *Bifidobacterium*.

**Metodología.** Se realizó un análisis funcional del metagenoma de la microbiota intestinal de lactantes utilizando el servidor dbCAN2 y se identificaron 16 endo- $\beta$ -*N*-acetilglucosaminidasas (GH18). En base a la homología de secuencias, se seleccionaron 3 GH18 para su posterior clonación y purificación. La actividad hidrolítica se analizó mediante electroforesis, ensayos de western blot, y detección de azúcares liberados por HPLC.

**Resultados.** Las tres endo- $\beta$ -*N*-acetilglucosaminidasas estudiadas: Endo11, Endo38 y Endo358, muestran diversidad en su especificidad de sustrato. La Endo38 hidroliza el enlace entre las dos GlcNAc en el núcleo de los *N*-glicanos de alto contenido en manosa de las glicoproteínas RNAsa B y lactoferrina bovina, y de un aislado de proteínas de leche bovina (MPI). La Endo358 hidroliza el tetrasacárido de *N*-acetilglucosamina (GlcNAc<sub>4</sub>) en GlcNAc<sub>2</sub> y *N*-glicanos complejos no sialilados en la fetuina bovina. Muestras de MPI tratadas con las endo- $\beta$ -*N*-acetilglucosaminidasas se utilizaron para cultivar las especies *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* y *Bifidobacterium breve*. Los resultados demostraron un aumento de crecimiento significativo de estas especies en MPI tratado respecto a los cultivos control en MPI sin tratar.

**Conclusión.** La deglicosilación de las glicoproteínas de la leche por enzimas endo- $\beta$ -*N*-acetilglucosaminidasas promueve el crecimiento de bifidobacterias, potenciando así el efecto prebiótico natural de la leche bovina.

**P.23. Desarrollo de snacks a partir de residuos vegetales de desperdicio alimentario: impacto en la microbiota intestinal.** Galvao Leite das Chagas E<sup>1</sup>, Relaño de la Guía E<sup>2</sup>, Molinero N<sup>2</sup>, Tamargo García A<sup>2</sup>, de Carvalho RA<sup>1</sup>, Moreno-Arribas V<sup>2</sup>, González de Llano D<sup>2</sup>. <sup>1</sup>*Facultad de Ciencia Animal e Ingeniería de Alimentos. Universidad de São Paulo. Brasil.* <sup>2</sup>*Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL). CSIC-UAM. Madrid.*

El desperdicio de vegetales en la cadena de distribución de alimentos genera importantes pérdidas nutricionales y económicas. Estos vegetales, descartados o eliminados durante el proceso, contienen compuestos bioactivos con potencial para modular la microbiota intestinal, favoreciendo el crecimiento de bacterias que producen metabolitos microbianos con efectos beneficiosos para la salud. Además, la reutilización de vegetales de desperdicio en la elaboración de *snacks* (*leathers*) puede contribuir a mejorar la sostenibilidad alimentaria.

En este estudio, evaluamos cuatro tipos de *snacks* elaborados con residuos de remolacha, zanahoria, chayote y pepino, tras la digestión gastrointestinal y fermentación colónica *in vitro* con microbiota fecal (n= 3). Se analizó la composición de la microbiota intestinal mediante secuenciación del gen *16S ARNr*, mientras que la funcionalidad metabólica se estudió a través de la formación de metabolitos fenólicos (UPLC-ESI-TQ-MS/MS) y ácidos grasos de cadena corta (AGCC, GC-MS).

En los *snacks* se identificaron diferentes compuestos fenólicos (ácidos benzoicos y cinámicos, y flavonoides), que durante la fermentación colónica se transformaron en metabolitos fenólicos bioaccesibles, principalmente los ácidos 4-hidroxibenzoico, vanílico, siríngico y fenilacético. Aunque no se observaron cambios significativos en la diversidad alfa y beta de la microbiota intestinal, se detectó un aumento en algunos géneros como *Monoglobus*, descrito por sus propiedades de degradación de componentes vegetales en el tracto gastrointestinal humano, así como una reducción de patógenos como *Cloacibacillus*, *Bacteroides* y *Bilophila* durante la fermentación (24 y 48 h). Además, se observó la formación de AGCC, como los ácidos butírico, isobutírico y propiónico, junto con una reducción de amonio.

Estos resultados destacan el potencial de los *snacks* elaborados a partir de residuos vegetales como una fuente funcional de compuestos bioactivos capaces de modular la microbiota intestinal y promover metabolitos beneficiosos, contribuyendo a su aprovechamiento como alimentos innovadores para la salud intestinal.

**P.24. Análisis de microbiota opsonizada en heces de niños mediante citometría de flujo.** Delgado Palacio S<sup>1</sup>, Castro Reigía AM<sup>1</sup>, Díaz-Martín JJ<sup>2</sup>, Margolles Barros A<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*Instituto de Productos Lácteos de Asturias.* <sup>2</sup>*Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

**Introducción.** Recientemente, la opsonización de bacterias con anticuerpos del hospedador se ha utilizado para identificar el grado y tipo de respuesta inmunitaria humoral a un microorganismo particular o a un grupo de ellos. El objetivo de este trabajo ha sido cuantificar, mediante citometría de flujo, los niveles de recubrimiento bacteriano, con inmunoglobulinas, en heces de pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) y controles sanos a lo largo del tiempo.

**Metodología.** Las muestras de estudio incluyeron heces de 16 pacientes menores de un año con distintas formas de presentación de APLV (10 mediados por IgE y 6 no mediados por IgE) y de un grupo control sano (n= 23) de similar edad. Las muestras se evaluaron al diagnóstico y tras 6 y 12 meses de seguimiento. Las muestras en solución salina y fijadas con paraformaldehído se tiñeron con (i) anti-IgA o IgG humana marcadas con isotiocianato de fluoresceína (FITC) y (ii) yoduro de propidio (IP). Las diferentes combinaciones de tinción sirvieron para analizar las poblaciones celulares mediante un citómetro de flujo Accuri™ C6 Plus.

**Resultados.** Los porcentajes de opsonización con IgA fueron mayores que con IgG. Al diagnóstico la opsonización por IgA fue mayor en los pacientes que en los controles, aunque las diferencias no llegaron a ser significativas. El porcentaje de opsonización por IgA disminuye significativamente a los 6 meses y a los 12 meses de seguimiento tanto en los pacientes mediados por IgE como en los no mediados, con valores más similares a los controles.

**Conclusiones.** En comparación con los controles sanos, los pacientes con APLV al diagnóstico presentaron alteraciones en el recubrimiento bacteriano por inmunoglobulinas. En los pacientes tratados con fórmulas terapéuticas de sustitución, y conforme van avanzando en edad se ve una disminución significativa en los niveles de opsonización por IgA.

**P.25. Conexión entre el microbioma, la rifaximina y neuroseñalización en un modelo murino de enfermedad hepática.** Giner-Pérez L<sup>1</sup>, Jarquín Díaz VH<sup>2</sup>, Rubio T<sup>3</sup>, Giménez Garzó C<sup>3</sup>, Mincheva G<sup>3</sup>, Mira A<sup>4</sup>, Forslund-Startceva SK<sup>5</sup>, Felipe V<sup>3</sup>, Llansola M<sup>3</sup>, Pérez-Martínez G<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*Lactic acid bacteria and probiotics Laboratory. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos. Spanish National Research Council (CSIC). Paterna, Valencia.* <sup>2</sup>*Charité-Universitätsmedizin Berlin. Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin. Germany.* <sup>3</sup>*Laboratory of Neurobiology. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia.* <sup>4</sup>*Genomics and Health Department. FISABIO Foundation. Valencia.* <sup>5</sup>*Experimental and Clinical Research Center, a cooperation between the Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association and the Charité-Universitätsmedizin Berlin. Germany. German Centre for Cardiovascular Research (DZHK).*

**Introducción.** La rifaximina, un antibiótico no sistémico, ha demostrado su eficacia para restaurar la función cognitiva

y reducir el riesgo de encefalopatía hepática recurrente, lo que sugiere un papel relevante de la microbiota intestinal. Este estudio investiga el efecto de la rifaximina en las funciones de la microbiota intestinal, su papel en el metabolismo del huésped y la neuroinflamación, utilizando un modelo de rata de lesión hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>).

**Metodología.** El diseño experimental incluyó cuatro grupos: ratas sanas, ratas sanas tratadas con rifaximina, ratas con lesión hepática y ratas con lesión hepática tratadas con rifaximina. Se recogieron muestras fecales tras ocho semanas de administración de CCl<sub>4</sub> y seis semanas de tratamiento antibiótico. Los cambios taxonómicos y funcionales del microbioma intestinal se analizaron mediante secuenciación del *16S rDNA*.

**Resultados.** El tratamiento con rifaximina alteró la diversidad y composición de la microbiota. En ratas con lesión hepática, aumentó la alfa-diversidad, aunque la redujo en ratas sanas. También afectó las interacciones de la microbiota con alteraciones en la neurotransmisión (índice de aprendizaje y receptores del hipocampo), destacando el posible papel de *Dorea*, *Lachnospiraceae A2* y *Erysipelotricaceae*. Los niveles de ácido butírico en las heces se correlacionaron negativamente con genes ortólogos relacionados con la degradación de GABA, triptófano y glutamato. Cabe destacar la que hay solo las ratas sanas muestran correlación positiva entre los diversos los ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

**Conclusiones.** La rifaximina influye en la microbiota intestinal promoviendo grupos bacterianos específicos asociados con la mejora de la cognición y la neurotransmisión. Además en ratas con lesión hepática, los cambios en la producción de AGCC dependientes de la microbiota pueden contribuir a las alteraciones en los sistemas neurotransmisores, incluidos el glutamato y el GABA. Nuestros resultados subrayan la relación directa entre un microbioma sano y el equilibrio en la producción de AGCC.

**P.26. Advancing milk kefir research: from microbial composition to clinical benefits.** Perez-Pascual D, Boix-Amoros A, Oozeer R, Knol J. *Danone Global Research*.

Milk kefir is a fermented dairy product produced by the symbiotic culture of bacteria and yeasts in milk. The starter culture from kefir grains includes *Lactobacillus kefir*, species of the genera *Leuconostoc*, *Lactococcus* and *Acetobacter*, and yeasts like *Kluyveromyces marxianus* and *Saccharomyces cerevisiae*. This traditional beverage is noted for its potential health benefits, attributed to its rich composition of microorganisms and bioactive compounds, including peptides, polysaccharides, and organic acids.

Regular consumption of kefir is linked to improved gut health. Its low lactose content makes it suitable for individuals with lactose intolerance, offering a nutritious alternative to conventional dairy milk. Beyond gut health, kefir can reduce inflammation and oxidative stress, thereby contributing to car-

diovascular health. Clinical trials have shown that kefir's bioactive peptides can lower blood pressure by inhibiting angiotensin-converting enzyme (ACE) and improve lipid profiles by reducing total and low-density lipoprotein cholesterol levels. Emerging evidence suggests kefir's potential in supporting immune function and mental health due to its microbial content, which enhances the body's defense mechanisms.

However, the composition and stability of milk kefir can vary based on factors like milk type, grains microbiota composition, grain-to-milk ratio, fermentation and storage conditions. These all influence milk kefir's physicochemical and microbial properties, and continuous microbial activity during storage can affect its health benefits.

Activia kefir combines kefir starters, with the five unique strains of Activia including *Bifidobacterium lactis* I-2494, a key strain in Activia's signature blend, with proven survivability to gastrointestinal stress in preclinical as well as clinical models. Ongoing research aims to confirm these findings and further explore Activia kefir's properties.

In conclusion, milk kefir is a functional food with numerous potential health benefits, supporting gastrointestinal health, cardiovascular function, and overall well-being. Further research is needed to fully understand and explore milk kefir's health potential in human studies.

**P.27. ¿Afectan los sulfitos del vino a la microbiota intestinal? Un estudio *in vitro* de su digestión gastrointestinal.** Relaño de la Guía E<sup>1</sup>, Cueva C<sup>1</sup>, Molinero N<sup>1</sup>, Ruano A<sup>2</sup>, Motilva MJ<sup>3</sup>, Bartolomé B<sup>1</sup>, Moreno-Arribas MV<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación CIAL (CSIC-UAM)*. Madrid. <sup>2</sup>*Laboratorio de Arbitraje Agroalimentario. S.G. Control de Calidad Alimentaria y Laboratorios Agroalimentarios. D.G. de Alimentación. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación*. Madrid. <sup>3</sup>*Instituto de Ciencias de la Vid y del Vino (ICVV)*. CSIC-Universidad de La Rioja-Gobierno de La Rioja. Logroño.

Los sulfitos se encuentran entre los aditivos más utilizados en la industria alimentaria, pero sus efectos sobre la salud humana generan un debate creciente. Si bien sus propiedades antimicrobianas son bien conocidas, las interacciones entre los sulfitos y la microbiota intestinal han sido poco exploradas. Este estudio analiza, por primera vez, la interacción entre los sulfitos del vino y la microbiota intestinal en condiciones gastrointestinales simuladas.

Mediante un modelo dinámico de digestión *in vitro* (simgi®), se sometieron vinos tintos y vinos sintéticos, tratados o no con SO<sub>2</sub> (200 mg/L), a digestión gastrointestinal y fermentación colónica con microbiota fecal de donantes sanos (n= 3). Se evaluaron cambios en la composición microbiana (secuenciación *ARNr 16S*), funcionalidad (ácidos grasos de cadena corta y amonio) y el metabolismo de polifenoles, compuestos bioactivos clave del vino tinto.

Los vinos tratados con SO<sub>2</sub> afectaron a la composición de la microbiota intestinal, disminuyendo la abundancia relativa de *Bacteroides* y *Ruminococcus* mientras que aumentaban *Coproccoccus*, y especialmente taxones proinflamatorios como *Escherichia/Shigella*, aunque el microbioma global de cada individuo parece condicionar su resiliencia hacia los efectos del SO<sub>2</sub>. Sin embargo, estos efectos se atenuaron en el vino tinto, lo que sugiere una acción protectora de los componentes del vino, principalmente polifenoles. La funcionalidad microbiana, mostró cambios marginales debidos al SO<sub>2</sub>, con una variabilidad influida por la microbiota individual. En los vinos tintos, el tratamiento con SO<sub>2</sub> aumentó la concentración de metabolitos fenólicos bio-disponibles tanto a nivel del intestino delgado como del colon.

Este estudio pionero destaca la interacción entre los sulfitos, los componentes del vino y la microbiota intestinal, proporcionando información clave para comprender los posibles síntomas negativos en personas sensibles a estos aditivos.

## SESIÓN 1 – MICROBIOLOGÍA

Viernes 21 de febrero de 2025

**P.28. Modulación de la microbiota intestinal para la prevención de síndrome metabólico mediante alimentos funcionales.** McAlpine PL<sup>1</sup>, Fernández J<sup>1</sup>, Borondo J<sup>2</sup>, Grande M<sup>2</sup>, Baños A<sup>3</sup>, Crespo Losada E<sup>4</sup>, Reyes-Sosa FM<sup>4</sup>, Caro Ruiz M<sup>5</sup>, Uribe Oyarbide I<sup>5</sup>, Álvarez Gil M<sup>6</sup>, Delgado Ramallo JF<sup>6</sup>, García Miguélez D<sup>7</sup>, Santamaría-Martos F<sup>8</sup>, Palau Clivillé J<sup>8</sup>, Villar CJ<sup>1</sup>, Lombó F<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Universidad de Oviedo. <sup>2</sup>AGrowingData. <sup>3</sup>DMC Research Center. <sup>4</sup>BDI-Biotechnology Development for Industry S.L. <sup>5</sup>FUDIN. <sup>6</sup>NEOALGAE. <sup>7</sup>BTSA. <sup>8</sup>ARGAL.

**Introducción.** El síndrome metabólico (SM) está asociado a la obesidad, siendo una de las principales causas de la enfermedad cardiovascular, que es la principal causa de muerte en el mundo occidental. El estilo de vida, en particular una dieta hipercalórica, es una de las principales causas de SM y obesidad. Por estas razones, es importante desarrollar intervenciones dietéticas que sean protectoras frente su aparición. El SM es una enfermedad sistémica, caracterizada por elevados niveles de colesterol, glucosa y triacilglicéridos en sangre (dislipidemia) y desarrollo de esteatosis hepática.

**Metodología.** Se han formulado 11 productos cárnicos con distintas combinaciones de nutraceuticos, administrados a un modelo animal en combinación con una dieta hipercalórica, hiperglucémica y alta en colesterol, inductora de SM. Además, se han usado animales control con una dieta isocalórica pero no inductora de SM. Los animales mantuvieron sus respectivas dietas durante 20 semanas y al finalizar ese periodo se sometieron a eutanasia, para analizar entonces diversos parámetros cor-

porales y sanguíneos asociados a dislipidemia y daño hepático. Finalmente, se caracterizó su microbiota intestinal mediante el análisis de su ADN cecal.

**Resultados.** Ciertas combinaciones de nutraceuticos indujeron un efecto protector sobre marcadores de daño hepático, mientras otras combinaciones indujeron un efecto protector sobre el perfil lipídico sanguíneo. A nivel del microbiota intestinal se observa una elevada abundancia de las especies *Faecalibaculum rodentium*, *Pseudomonas paraversuta*, y *Turicibacter bilis*, que están asociadas con menor grado de esteatosis hepática. Una elevada abundancia de miembros de los taxones *Alistipes*, *Parabacteroides*, *Bacteroides*, y *Phocaecola* están a su vez asociada a mejor perfil lipídico sanguíneo.

**Conclusiones.** El SM es una enfermedad compleja y multifactorial. Algunos nutraceuticos han mostrado elevada actividad hepato-protectora, mientras otros han mejorado el perfil lipídico. Finalmente, se ha observado una clara asociación entre la microbiota y las diferentes alteraciones clínicas de esta enfermedad.

**P.29. Relación entre microbiota oral, intestinal y resistencia antibiótica en pacientes con enfermedad arterial coronaria.** Tapia Paniagua ST<sup>1</sup>, Rohra S<sup>1</sup>, Carmona-Segovia AC<sup>2</sup>, Cerezo-Ortega I<sup>1</sup>, Pavón FJ<sup>3</sup>, Romero-Cuevas M<sup>3</sup>, Rodríguez-Capitán J<sup>2</sup>, Jiménez-Navarro M<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Microbiología. Universidad de Málaga. <sup>2</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). UGC del Corazón, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

La enfermedad arterial coronaria (EAC) está estrechamente vinculada a la inflamación sistémica y a alteraciones metabólicas, en las cuales la microbiota oral e intestinal juegan un papel clave. Este estudio tuvo como objetivo caracterizar la microbiota oral y fecal, como aproximación del entorno intestinal, en pacientes con diferentes grados de EAC. Además, se evaluó la presencia de bacterias resistentes a antibióticos en el intestino, un aspecto crítico para entender su impacto en la disbiosis, la inflamación y la progresión de la EAC, así como para identificar riesgos asociados a la resistencia antimicrobiana y desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas.

Las composiciones microbianas oral y fecal fueron analizadas mediante secuenciación del gen *16S rRNA* utilizando tecnología Illumina MiSeq (Novogene®). Simultáneamente, se determinó el porcentaje de individuos portadores de bacterias resistentes a antibióticos en heces a través del cultivo en placas suplementadas con tetraciclina (30 µg/ml), cloranfenicol (20 µg/ml), gentamicina (64 µg/ml), kanamicina (30 µg/ml) y ampicilina (100 µg/ml).

Los resultados mostraron cambios significativos en la composición microbiana de los pacientes con EAC, destacando un

aumento de *Fusobacterium* en las muestras orales y de *Escherichia-Shigella*, *Ruminococcus* y *Fusobacterium* (aunque en menor abundancia) en las muestras fecales. El análisis de coordenadas principales (PCoA) evidenció una separación progresiva entre las muestras de controles y pacientes a medida que aumentaba la gravedad de las lesiones, reflejando disbiosis y una mayor similitud entre la microbiota oral e intestinal en lesiones graves. Además, se observó un aumento en la resistencia a antibióticos, especialmente a tetraciclina (57%) y kanamicina (71%).

Estos hallazgos sugieren una estrecha relación entre microbiota oral e intestinal, posiblemente mediada por el paso de microorganismos proinflamatorios desde la saliva hacia el intestino, exacerbando la inflamación y contribuyendo al desarrollo de la EAC.

**P.30. Composición de la microbiota intestinal mediante exposición dietética materna respecto al consumo directo.** Casanova Crespo S, Ceballos Sánchez D, Rodríguez Lagunas MJ, Massot Cladera M, Castell Escuer M, Pérez Cano FJ. *Sección de Fisiología. Departamento de Bioquímica y Fisiología. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universitat de Barcelona. Barcelona.*

**Introducción/objetivos.** La dieta mediterránea, abundante en compuestos bioactivos como fibra y polifenoles, ha demostrado su potencial para modular la composición de la microbiota. Este estudio se ha centrado en diferenciar los efectos de una dieta enriquecida en polifenoles y fibra consumida directamente por ratas adultas o indirectamente mediante la suplementación materna en pre-gestación, gestación y lactancia.

**Metodología.** El efecto directo de la dieta sobre la microbiota se estudió en ratas Wistar alimentadas, durante 9 semanas, con una dieta estándar (REF) o con una dieta a la que se adicionó fibra (9%) y polifenoles (0,5%) (FPD). Además, se evaluó el efecto indirecto sobre la descendencia de madres que recibieron las mismas dietas durante la pre-gestación (3 semanas), gestación (3 semanas) y lactancia (3 semanas), analizando el impacto en sus crías adultas. En todos los casos, se obtuvo el contenido cecal para estudiar la diversidad y taxonomía de la microbiota mediante secuenciación masiva del gen de *ARN* ribosómico *16S*.

**Resultados.** La exposición directa a la dieta FPD resultó en una mayor diversidad bacteriana alfa en el grupo REF y una diversidad beta diferencial entre grupos. Además, el grupo FPD mostró un perfil taxonómico distinto, con una mayor abundancia relativa de los géneros *Bacteroides* y *Breznakia*, y menor de *Streptococcus* y *Lactococcus*, entre otros cambios. En contraste, la exposición indirecta a través de la dieta materna no afectó la diversidad alfa, pero sí provocó cambios en la diversidad beta en comparación con el grupo REF. Cabe destacar que los cambios observados involucraron solo algunas familias de menor proporción, lo que difiere de las alteraciones vistas con el consumo directo.

**Conclusión.** Una dieta enriquecida en fibra y polifenoles es capaz de influir en la composición de la microbiota tanto tras una exposición directa como indirecta/materna en ratas; sin embargo, los cambios taxonómicos observados son diferentes.

**P.31. Influencia del microbioma respiratorio en la patogénesis de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.** Camps Massa P<sup>1</sup>, Saiz Escobedo L<sup>1</sup>, Guerrero Fuster J<sup>1</sup>, Cuevas Sales E<sup>2</sup>, Guevara Núñez D<sup>1</sup>, Tubau Quintana F<sup>1</sup>, López Sánchez M<sup>2</sup>, Burgos Lozano J<sup>2</sup>, González Díaz A<sup>1</sup>, Ardanuy Tisaire C<sup>1</sup>, Domínguez Luzón MA<sup>1</sup>, Santos Pérez S<sup>2</sup>, Martí Martí A<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*Servicio de Microbiología. Hospital Universitari de Bellvitge (IDIBELL-UB). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.* <sup>2</sup>*Servicio de Neumología. Hospital Universitari de Bellvitge (IDIBELL-UB). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.*

**Introducción/Objetivos.** La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación del flujo aéreo asociada a una respuesta inflamatoria anormal en los pulmones. Estudios recientes demuestran que el microbioma pulmonar podría influir en diversos procesos fisiopatogénicos de la EPOC, destacando *Haemophilus influenzae* como patógeno clave relacionado con las exacerbaciones (AEPOC). Este estudio tiene como objetivo comparar el microbioma pulmonar en distintas fases de la EPOC para determinar el papel de *Haemophilus* spp. en esta enfermedad.

**Metodología.** Estudio prospectivo en una cohorte de pacientes con EPOC. Se analizaron 57 muestras de esputo de dos grupos de pacientes: exacerbadores frecuentes en fase estable (n= 19) y AECOPD (n= 24), y no exacerbadores estables (n= 14). El ADN se extrajo con KingFisher Flex y se secuenció el gen *16S rRNA* (MiSeq, Illumina). La asignación taxonómica y análisis se realizaron con Qiime2 y phyloseq (R package). Se identificaron las muestras con aislamiento microbiológico de *Haemophilus influenzae* y/o *Haemophilus parainfluenzae*.

**Resultados.** Se observaron diferencias significativas en la composición del microbioma entre los grupos. Los pacientes exacerbadores frecuentes mostraron mayor abundancia de Proteobacteria, reducción de Firmicutes y menor diversidad microbiana en riqueza y uniformidad. El género *Haemophilus* destacó por su mayor abundancia relativa durante AECOPD. La integración de la composición del microbioma con la presencia de cepas bacterianas mostró que el aislamiento de *H. influenzae* se asociaba con una mayor abundancia del género *Haemophilus*, especialmente durante las exacerbaciones, en comparación con las muestras donde se detectó *H. parainfluenzae*.

**Conclusiones.** La composición del microbioma varía según los fenotipos de la EPOC, con *Haemophilus* spp. desempeñando un papel relevante en la patogénesis. Las exacerbaciones agudas se caracterizan por la proliferación de *H. influenzae* y una reducción de la diversidad microbiana, lo que genera una disbiosis que podría impactar en el manejo clínico de la enfermedad.

**P.32. Microbiota intestinal en pacientes pediátricos con fibrosis quística tras tratamiento con moduladores de CFTR.** Delgado Palacio S<sup>1</sup>, Gutiérrez-Díaz I<sup>1</sup>, Gutiérrez Martínez JR<sup>2</sup>, García-Romero R<sup>3</sup>, Vicente-Santamaría S<sup>4</sup>, De La Mano-Hernández A<sup>5</sup>, Torcuato-Rubio E<sup>6</sup>, Martín-Fernández C<sup>5</sup>, Díaz-Martín JJ<sup>2</sup>, González-Jiménez D<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Productos Lácteos de Asturias. <sup>2</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>3</sup>Hospital Materno-infantil Miguel Servet. Zaragoza. <sup>4</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>5</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. <sup>6</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

**Introducción.** La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva cuyas principales manifestaciones son debidas a mutaciones del receptor de conductancia transmembrana (CFTR) lo que produce secreciones más espesas a muchos niveles incluyendo el tracto gastrointestinal. Los moduladores CFTR son nuevos tratamientos que se dirigen sobre dicha proteína defectuosa, siendo la recientemente aprobada tripe terapia: Ivacaftor, Tezacaftor y Elexacaftor (ETI) la más eficaz a nivel pulmonar. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar las alteraciones en la microbiota intestinal en pacientes pediátricos con FQ tras seis meses de tratamiento con este fármaco.

**Metodología.** Se obtuvieron muestras de heces de los pacientes (n= 31) reclutados en las unidades de FQ menores de 18 años. Se consideraron las siguientes variables de interés: consumo de probióticos, tratamiento antibiótico, colonización por *Pseudomonas*, enfermedad hepática y genética. Del ADN de las muestras se secuenció en plataforma Illumina amplicones del *16S*.

**Resultados.** No se observó cambios en la alfa diversidad en los pacientes de estudio antes y después del tratamiento con el modulador. A nivel taxonómico si se obtuvieron diferencias, con un descenso significativo en las enterobacterias, en concreto *Escherichia-Shigella*. También fue significativo el descenso en las secuencias de *Streptomyces*. En contraposición se produjo un aumento de los niveles de las secuencias de la familia *Lachnospiraceae*, en concreto en el género *Blautia*. Estos cambios ocurrieron por igual en pacientes que habían tomado o no probiótico, sin embargo, este patrón de cambios no se observó por igual cuando los pacientes se segregaron en función de la toma de azitromicina.

**Conclusiones.** En este estudio se ha puesto de manifiesto cambios en la microbiota intestinal en pacientes pediátricos con FQ tras 6 meses con ETI, los cambios observados indican una menor presencia de potenciales patógenos y aumento en microorganismos beneficiosos.

**P.33. Impacto de la microbiota canina en humanos. Beneficios y panorama actual.** Díaz Castilla L. *Farmacia Comunitaria (oficina de farmacia). Aldaia, Valencia.*

**Introducción/Objetivos** Los perros han estado asociados a los humanos durante más de 10.000 años. Fue el primer

animal en ser domesticado y a día de hoy, juega un papel muy importante en la sociedad humana. Mejoran la salud general de forma física, mental y/o social, ya que ayudan a reducir el estrés, mejoran las funciones fisiológicas e incluso la incidencia de ciertas enfermedades. Estos beneficios pueden verse asociados con un cambio en la microbiota de los dueños. En esta revisión bibliográfica se centra en mostrar cómo compartir tiempo y espacios con un perro hace que intercambiamos microbiota y, por tanto, tenga efectos en la salud humana.

**Metodología** Esta comunicación se ha basado en una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de artículos en la base de datos Pubmed. Se han utilizado como palabras clave: “pets”, “household”, “microbiota”, “microbiome”, “dog”, “Children”. Se han filtrado los artículos en los últimos 5 años.

**Resultados.** Hay mayor abundancia y riqueza de especies en humanos que conviven con perros que sin ellos. Algunos artículos citan a *Faecalibacterium* como bacteria beneficiosa por sus efectos en enfermedad inflamatoria intestinal y por la reducción del riesgo de atopía y asma en bebés. El género *Blautia* también es posible que haya sido transferido del perro al humano. En estudios con niños se ha encontrado una mayor abundancia intestinal de *Bacteroidetes*, *Ruminococcus* y *Leuconostaceae*, *Lachnospiraceae* y *Coriobacteriaceae*. Todos estos grupos son conocidos por sus efectos probióticos.

**Conclusiones** Aunque existe bibliografía, sobre todo en los últimos años, sobre los efectos beneficiosos de convivir con perros, se necesitan más estudios a largo plazo. Además, la mayor parte de los análisis realizados hasta el momento son a nivel de taxón, por lo que se necesitan más específicos de especie para poder valorar sus efectos. Al mismo tiempo no debemos perder de vista que los perros pueden ser reservorios de patógenos potenciales para el ser humano.

**P.34. Adaptación bacteriana al entorno gastrointestinal: los genes *Chb* para la utilización de *N,N'*-diacetilquitobiosa en *Lactocaseibacillus paracasei*.** García Telles V<sup>1</sup>, Rodríguez Díaz J<sup>2</sup>, Monedero García V<sup>1</sup>, Yebra Yebra MJ<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC); <sup>2</sup> Universitat de València

**Introducción/objetivos.** La *N,N'*-diacetilquitobiosa (ChbNac; GlcNAc-b1,4-GlcNAc) es un disacárido que forma parte del núcleo de la *N*-glicosilación de las glicoproteínas presentes en la leche humana y en la mucosa intestinal. La utilización de este glicano como fuente de carbono proporciona a algunas especies bacterianas una ventaja para adaptarse y desarrollarse en el tracto gastrointestinal. El objetivo de este estudio es la identificación, análisis molecular y funcional de los genes implicados en la utilización de la ChbNac.

**Metodología.** Se han construido mutantes por disrupción de los genes *chbR*, *chbC*, *chbE*, *chbD*, *chbF*, *nagA* y *nagR*, respectivamente, en el cromosoma de *Lactocaseibacillus paracasei* BL23. Se

ha realizado un análisis transcripcional mediante RT-qPCR de la expresión de los genes *chb* y *nag* de la cepa silvestre y de las cepas mutantes  $\Delta chbR$  y  $\Delta nagR$ . Asimismo, los reguladores transcripcionales ChbR y NagR han sido producidos y purificados como proteínas 6xHis. ChbR y NagR se han utilizado en ensayos de cambio de movilidad electroforética de las posibles regiones promotoras de los operones *chb* y *nagAR*, y del gen *nagB*.

**Resultados y conclusiones.** Se ha demostrado que las cepas deficientes en el gen *chbC* y *chbE*, que codifican para el dominio C de un transportador del tipo fosfotransferasa dependiente de fosfoenolpiruvato (PTS) y una glicosidasa, respectivamente, pierden la capacidad de utilizar la ChbNAc y la triChbNAc. ChbE formaría parte de una nueva familia de glicosil hidrolasas con actividad sobre el enlace b1,4 de la ChbNAc fosforilada, generando GlcNAc y GlcNAc-6P. El mutante para el gen *chbR* mantiene la capacidad de utilizar dichos carbohidratos. Análisis transcripcionales demostraron que el operón *chb* es inducido en presencia de la ChbNAc, que ChbR actúa como represor transcripcional y que el regulador NagR, es un represor del gen *nagA*, que codifica para una GlcNAc-6P deacetilasa, implicada en el catabolismo de la ChbNAc.

## SESIÓN 2 – MICROBIOLOGÍA

Viernes 21 de febrero de 2025

**P.36. Modulación de la microbiota intestinal infantil con *Lacticaseibacillus paracasei* de kéfir e inulina de topinambur.** Bengoa AA<sup>1</sup>, Iraporda C<sup>2</sup>, Sabbione AC<sup>1</sup>, Rubel I<sup>2</sup>, Garrote GL<sup>1</sup>, Abraham AG<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Centro de Investigación en Ciencia y Tecnología de los Alimentos (CIDCA). La Plata, Argentina. <sup>2</sup>Núcleo TECSE. Dto. de Ingeniería Química y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Ingeniería. UNCPBA. Olavarría, Argentina.

La incorporación de probióticos y prebióticos son alternativas adecuadas para modular la microbiota y promover un ecosistema intestinal saludable. En este trabajo se evaluó la capacidad de las cepas *L. paracasei* CIDCA8339 y CIDCA83124 aisladas de kéfir, de metabolizar inulina de Topinambur (IT) y se analizaron los efectos de la combinación de las cepas con IT sobre la microbiota fecal de niños en un modelo *in vitro*.

*Lacticaseibacillus paracasei* CIDCA8339 fue capaz de fermentar y crecer en el medio con inulina como fuente de carbono, a diferencia de la cepa CIDCA83124. Posteriormente se evaluó el efecto de IT y su combinación con las cepas sometidas a una simulación del pasaje por el tracto gastrointestinal sobre la microbiota fecal de niños en un modelo *in vitro*. Se analizó el perfil de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) por GC y se evaluaron los cambios en la microbiota a las 48 h mediante DGGE. Ambas cepas resistieron el pasaje por el tracto gastrointestinal simulado inoculándose 10<sup>7</sup> UFC/ml a los homogenatos fecales.

El ensayo con CIDCA8339 y CIDCA83124 mostró niveles de AGCC similares al control y una similitud del 89% en el perfil DGGE. Los ensayos de fermentación de IT por la microbiota presentaron menor similitud en el patrón de bandas respecto al control, acompañado de un aumento significativo de ácido acético. La combinación de IT con la cepa CIDCA83124 mostró niveles de AGCC y perfiles DGGE similares a IT, mientras que la combinación de IT con CIDCA8339 evidenció competencia por la inulina entre la bacteria láctica y la microbiota fecal, disminuyendo los niveles de AGCC y favoreciendo al probiótico.

Estos resultados destacan que la interacción entre prebióticos y probióticos y la microbiota es dependiente de la cepa, subrayando la importancia de estudiar cada combinación para el desarrollo de alimentos sinbióticos.

**P.37. La suplementación con una cepa de *Anaerobutyricum* mejora el rendimiento aeróbico en un modelo murino.** Delgado Palacio S<sup>1</sup>, Marcos Fernández R<sup>1</sup>, Fernández Fernández J<sup>2</sup>, Fernández Gosende M<sup>3</sup>, Montero Ordoñez I<sup>3</sup>, Fernández Sanjurjo M<sup>2</sup>, McAlpine Álvarez PL<sup>2</sup>, Fernández García B<sup>2</sup>, Martínez Álvarez N<sup>3</sup>, Margolles Barros A<sup>1</sup>, Lombó Brugos F<sup>2</sup>, Iglesias Gutiérrez E<sup>2</sup>, Hidalgo Cantabrana C<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Productos Lácteos de Asturias. <sup>2</sup>Universidad de Oviedo. <sup>3</sup>Microviable Therapeutics S.L.

**Introducción.** Se ha descrito que la composición de la microbiota intestinal puede modificarse en respuesta al ejercicio e influir en el rendimiento deportivo. Por ello, en este trabajo se ha testado el efecto de la administración oral de cepas de la familia *Lachnospiraceae* sobre el rendimiento físico en un modelo murino, en base a resultados previos en los que miembros de esta familia presentaron una mayor abundancia en la microbiota intestinal de deportistas profesionales.

**Metodología.** En este trabajo se utilizaron 34 ratones macho de la cepa C57BL/6, que se dividieron aleatoriamente en tres grupos de suplementación: cepa *Anaerobutyricum*, cepa *Dorea* y placebo. Mediante una sonda oral se les administraron diariamente, durante 3 semanas, 100 mL de una solución conteniendo 10<sup>6</sup> ufc/día de la cepa ensayada o de placebo (solución salina con 20% trehalosa). Se cuantificó el rendimiento aeróbico mediante un test de esfuerzo máximo escalonado en tapiz rodante, antes (PRE) y después (POST) del periodo de suplementación. Tras el sacrificio, se extrajo asépticamente el ciego y la composición de la microbiota se analizó mediante secuenciación por shotgun.

**Resultados.** El rendimiento en el test POST del grupo suplementado con la cepa del género *Anaerobutyricum* fue significativamente mayor en tiempo y en distancia que el del grupo control (p-valor= 0,026). No se observaron diferencias entre grupos en PRE. Paralelamente, el grupo de ratones que recibió esta cepa presentó diferencias significativas en la composición de la microbiota cecal respecto al control (q-valor= 0,024), destacando mayor abundancia del filo Bacteroidota.

**Conclusiones.** Se ha evidenciado *in vivo* cómo la suplementación con una cepa de *Anaerobutyricum* mejora el rendimiento aeróbico e induce cambios en la microbiota cecal. Son necesarios estudios de seguridad y eficacia en humanos que permitan seguir avanzando en el desarrollo comercial de esta cepa como probiótico de nueva generación para el rendimiento deportivo.

**P.39. Estudio integrado cultivo-dependiente y secuenciación del líquido amniótico para explorar la dinámica microbiana fetal.** Moreno Amador ML<sup>1</sup>, González Rovira M<sup>1</sup>, Sainz Bueno JA<sup>2</sup>, García-Díaz L<sup>3</sup>, Martínez Pancorbo C<sup>4</sup>, Sánchez García FJ<sup>5</sup>, Gutiérrez Pozo G<sup>6</sup>, Mellado Durán E<sup>1</sup>, Payne M<sup>7</sup>, Sousa Martín C<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. Sevilla. <sup>2</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. <sup>3</sup>Departamento de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. Sevilla. <sup>4</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Sagrado Corazón. Sevilla. <sup>5</sup>Unidad de Genética y Reproducción. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla. <sup>6</sup>Departamento de Genética. Facultad de Biología. Universidad de Sevilla. Sevilla. <sup>7</sup>Obstetrics and Gynaecology. UWA Medical School. Australia.

**Introducción/Objetivos.** El exposoma prenatal influye en el desarrollo inmunológico fetal, impactando en la tolerancia inmunológica y en la programación inmune postnatal. La colonización microbiana prenatal, particularmente en el líquido amniótico (LA), podría ser un factor clave de este exposoma. Este estudio tiene como objetivo analizar la presencia de microorganismos viables en el LA de mujeres sanas y evaluar su capacidad para crecer en el entorno fetal.

**Metodología.** Se reclutaron 145 embarazadas de tres hospitales (Sevilla), y se recolectaron 149 muestras de LA en dos etapas gestacionales: 118 del 2º trimestre (15-24 semanas) y 27 del 3º trimestre (> 37 semanas). Los LA se cultivaron en diversos medios aeróbicos y anaeróbicos y se inocularon individualmente con las especies más comunes aisladas. Se amplificó el gen *16S rRNA* para identificar los aislados, y se secuenció el ADN total con tecnología PacBio.

**Resultados.** El 34,7% de las muestras contenían microorganismos cultivables (29,8% en amniocentesis y 64,3% en cesáreas). Las amniocentesis presentaron una sola colonia, mientras que el 77,8% de las cesáreas mostraron múltiples colonias. Se identificaron microorganismos de los filos Firmicutes y Actinobacteria y, en cesáreas, también Proteobacteria. Las especies más comunes fueron *Bacillus subtilis*, *Cutibacterium acnes*, *Micrococcus luteus* y *Staphylococcus epidermidis* en ambos periodos gestacionales. En las amniocentesis, el 68% de las muestras positivas contenían una sola especie, mientras que en cesáreas

se observó mayor diversidad, con un 44,4% con dos especies y una con seis. La composición del LA también influyó en el crecimiento bacteriano, mostrando patrones diferentes a los controles no inoculados.

**Conclusiones.** Se confirma la exposición controlada del LA a microorganismos no patógenos. La incubación del LA *in vitro* mostró crecimiento bacteriano variable sugiriendo diferencias composicionales. Actualmente se están secuenciando las muestras. La investigación futura se centrará en el rol potencial de estas bacterias en la modulación del sistema inmune fetal.

**P.40. La transferencia fecal de ratones longevos a viejos se asocia con una mayor longevidad.** Baca Muñoz A<sup>1</sup>, Félix Escalera J<sup>1</sup>, Joyera Sandoval N<sup>1</sup>, Requena Rolanía T<sup>2</sup>, Martínez de Toda Cabeza I<sup>1</sup>, De la Fuente del Rey M<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Unidad de Fisiología Animal. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Biotecnología Alimentaria y Microbiología. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación CIAL-CSIC. Madrid.

La microbiota intestinal se comunica con los sistemas homeostáticos (nervioso e inmunitario). Al envejecer se deterioran estos sistemas, esa microbiota y dicho diálogo, lo que se encuentra asociado a un aumento del estrés oxidativo (mayor presencia de oxidantes frente a antioxidantes). Sin embargo, los individuos longevos presentan una microbiota, inmunidad y estado redox semejante a los adultos. Se ha propuesto que la microbiota tiene un papel importante en el envejecimiento y la longevidad, pero se desconoce si la de longevos podría mejorar los sistemas homeostáticos en la vejez. El objetivo del trabajo fue investigar el efecto de la transferencia de microbiota de longevos a ratones viejos, sobre parámetros conductuales, inmunitarios y redox. Se usaron ratones hembra viejas divididas en 3 grupos: control, trasplantado con microbiota de viejos y trasplantado con microbiota de longevos. Tras un lavado intestinal con polietilenglicol, se administraron 200 µL de heces de ratones viejos o longevos, diluidas en PBS 3 días semana/2 semanas. Posteriormente, los animales se sometieron a pruebas conductuales y en leucocitos peritoneales se analizaron parámetros inmunitarios y redox. Los resultados muestran que los ratones que recibieron heces de longevos presentan una mejor conducta, inmunidad y estado redox (con mayores defensas antioxidantes y menores cantidades de oxidantes) que los controles y que los que reciben microbiota de viejos. Todo ello se traduce en una menor edad biológica y mayor longevidad. Además, en este grupo que recibió microbiota de longevos se apreciaron dos subgrupos con diferente supervivencia, teniendo aquellos animales que alcanzaron mayor longevidad una mejor respuesta conductual, mejor inmunidad y estado redox que los que la tuvieron menor. Por todo ello podemos concluir que la transferencia de microbiota de longevos a ratones viejos produce una mejora del sistema

nervioso, inmunitario y estado redox, y cuanto mayor es esta mejora, mayor es su longevidad.

**P.41. Indicadores químicos y microbiológicos para evaluar la aptitud prebiótica de 3 alimentos con fibra.** Virto Resano R, Valdés Varela L, Romanos Herrero P. *CNTA*.

El objetivo de este trabajo fue proponer indicadores químicos y microbiológicos y una interpretación para inferir el potencial prebiótico de alimentos en un sistema de fermentación colónica *in vitro* en *batch*.

CNTA se evaluó el impacto de tres alimentos con distintos contenidos en fibra (un *smoothie* y dos barritas) en un sistema de fermentación colónica *in vitro* en *batch* con 4 donantes.

Un mayor descenso del pH indicaría que la actividad sacarolítica es predominante frente a la actividad proteolítica. El digerido de la barrita de cereales con 8,71% p/p de fibra mostró el mayor descenso de pH (1,3 puntos). En cuanto al ácido láctico, un rápido incremento inicial indicaría fermentación láctica y su eliminación completa posterior indicaría ausencia de azúcares simples. Los tres prototipos evaluados mostraron un perfil de ácido láctico similar. La barrita de cereales con 8,71% de fibra fue la que más revirtió la tendencia de producción de amonio con respecto al sistema basal. En lo que respecta a los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), se estimuló la producción de ácido acético, propiónico y butírico en 4, 3 y 2 de los 4 donantes con el *smoothie* (3,24%), la barrita cereal con 8,39% y con 8,71% de fibra respectivamente. Si utilizamos el criterio de que una mayor concentración de AGCC indicaría una mayor actitud prebiótica, el *smoothie* sería el alimento que más estimuló la producción de dichos ácidos. Con respecto a la población microbiana los resultados mostraron una población estable de anaerobios y bifidobacterias y un descenso 1 ciclo logarítmico de los recuentos de bacterias lácticas con los 3 alimentos testados.

Se propone una interpretación para los indicadores químicos y microbiológicos de una fermentación colónica *in vitro* en *batch*. De acuerdo con los resultados, sería el *smoothie* el alimento que más potencial prebiótico mostró.

## SESIÓN 3 – MICROBIOLOGÍA

Viernes 21 de febrero de 2025

**P.42. Microbiota y ambiente: explorando factores clave en niños de 6 años.** Valls-Verdoy A<sup>1</sup>, Selma-Royo M<sup>1</sup>, García-Fernández M<sup>2</sup>, Martínez-Costa C<sup>2</sup>, Collado MC<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Biotecnología. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos – Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC). Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universitat de València. Valencia.

**Introducción.** La microbiota intestinal se ve modulada por diversos factores, como la dieta y el ambiente; y tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la salud. Este estudio pretende caracterizar la microbiota intestinal en niños de 6 años participantes en la cohorte MAMI, así como evaluar cómo los factores ambientales influyen en su desarrollo.

**Metodología.** Se realizó un estudio transversal de los niños participantes en la cohorte MAMI a los 6 años (n= 104). Se recolectaron datos clínicos y antropométricos, así como factores perinatales y ambientales. Se recolectaron heces con el objetivo de analizar la microbiota que fueron procesadas para la extracción de ADN, seguida de la secuenciación de amplicones del gen *16S rRNA* (región V3-V4) para bacterias e ITS para levaduras y hongos.

**Resultados.** Los géneros principales en la microbiota intestinal de los niños fueron *Sudboligranulum* y *Bacteroides*. A partir del ITS, se identificaron principalmente Saccharomycetes y Eurochiomycetes. Entre los factores ambientales estudiados, el impacto del ambiente urbanizado y haber sufrido infecciones relevantes durante los 6 años, han demostrado afectar a la diversidad y composición microbiana intestinal de la cohorte. Los niños de entornos más urbanizados tienen menor riqueza microbiana y una mayor abundancia relativa del género *Gordoniabacter* que aquellos nacidos en ambientes más rurales. Además, en el entorno urbanizado se observa una mayor proporción de niños con un z-score del IMC más elevado. Nuestros resultados también revelan que las infecciones durante los primeros 6 años se asocian a un aumento de la abundancia relativa de Proteobacterias en la microbiota intestinal.

**Conclusiones.** El entorno urbanizado o rural es uno de los principales factores que modulan la microbiota intestinal infantil. Futuros estudios integrarán el estudio de dieta y estilo de vida en esta población, para entender el efecto del exposoma sobre la salud infantil.

**P.43. Efecto antidiabético del postbiótico pA1c®HI en *C. elegans* mediante la vía de señalización de la insulina.** Yavorov Dayliev D<sup>1</sup>, Iturria Gallego I<sup>1</sup>, Barajas Vélez M<sup>2</sup>, Araña Ciordia M<sup>2</sup>, Ayo Martínez J<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Genbioma Aplicaciones S.L. CEIN Centro Europeo. Navarra. <sup>2</sup>Área de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra (UPNA).

**Introducción/Objetivos.** Los postbióticos, probióticos inactivados por calor, han surgido como una alternativa prometedora debido a su estabilidad a altas temperaturas, bioactividad y su potencial como ingrediente alimentario. Sin embargo, existen muy pocos postbióticos que hayan demostrado eficacia en la regulación de la glucemia y la prevención de la diabetes. Por ello, este estudio se centra en demostrar la capacidad normoglucemiante del postbiótico pA1c®HI vs. la cepa probiótica pA1c®, su efectividad tras aplicación a altas temperaturas (UHT) y en combinación con picolinato de cromo (PC).

**Metodología.** Se evaluó la actividad antidiabética en un medio con glucosa en *C. elegans* mediante la determinación de marcadores del metabolismo glucídico como la reducción de grasa y la expresión de genes (qPCR) relacionados con la vía de señalización de la insulina.

**Resultados.** En comparación con el grupo control, pA1c<sup>HI</sup> demostró mayor capacidad antidiabética que el probiótico pA1c<sup>+</sup>. Redujo significativamente la acumulación de grasa (21,2%±5,0) vs. el pA1c<sup>+</sup> (15,0±8,0%) y aumentó (20 veces) la expresión del gen *daf-16* y redujo la del *daf-2*, modulando la vía de señalización de la insulina. Además, mantuvo su actividad antidiabética a temperaturas de 121°C (20,9±9,7%) y 135°C (23,0±8,4%) y mejoró significativamente su efectividad (29,0±14,7%) combinado con PC.

**Conclusiones.** El postbiótico pA1c<sup>HI</sup> regula el metabolismo de la glucosa de forma más eficaz que el probiótico. Además, combinado con PC, potencia su efectividad y mantiene su eficacia a altas temperaturas. Por ello, el postbiótico pA1c<sup>HI</sup> es un potencial ingrediente alimentario de interés para la prevención de diabetes tipo 2.

#### P.44. Avances en la comprensión y manipulación del microbioma intestinal: un enfoque microbiológico. Otero Vallina D. *Fundación Hospital de Jove. Asturias.*

**Introducción/Objetivos.** La microbiología del microbioma intestinal es fundamental para comprender su papel en la salud humana y la enfermedad. Este trabajo aborda cómo las técnicas avanzadas de microbiología pueden identificar y manipular la microbiota intestinal para mejorar la salud.

**Metodología.** Utilización de técnicas avanzadas como la metagenómica y la metatranscriptómica para estudiar el microbioma. Búsqueda en bases de datos como PubMed y Scopus, usando términos clave como “Microbioma Intestinal”, “Metagenómica”, “Metatranscriptómica” y “Microbiología del Microbioma”. Análisis enfocado en revisiones y metaanálisis publicados entre 2014 y 2024, priorizando publicaciones de los 5 últimos años.

**Resultados.** Las técnicas de metagenómica y metatranscriptómica han permitido descubrimientos significativos sobre la composición y función del microbioma intestinal. Estos avances han facilitado el desarrollo de nuevas estrategias para modulación específica del microbioma, mostrando potencial en la prevención y tratamiento de enfermedades como la obesidad, enfermedades autoinmunes y trastornos neuropsiquiátricos.

**Conclusiones.** El estudio del microbioma mediante técnicas avanzadas de microbiología ha revelado su compleja influencia en la salud humana. Estos hallazgos subrayan la importancia de integrar la microbiología del microbioma en la investigación y práctica médica, proponiendo nuevas direcciones para terapias basadas en la modulación microbiótica.

#### P.45. Modulación de microbiota intestinal infantil por inulinas de distinto grado de polimerización: estudio *in vitro*. Dardis C, Bengoa AA, Garrote GL, Abraham AG. *Centro de Investigación en Ciencia y Tecnología de los Alimentos (CIDCA). La Plata, Argentina.*

La microbiota intestinal es un ecosistema complejo y cumple distintas funciones como la digestión, modulación inmunológica y producción de metabolitos. Diversos factores como el uso de antibióticos pueden alterar la composición de la microbiota, ocasionando disbiosis y riesgos como por ejemplo, infecciones. La inulina es un polisacárido de fructosa que no es digerido por el organismo humano, pero sirve como fuente de carbono para bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y bacterias del género antes denominado *Lactobacillus*. Su fermentación en el colon produce ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como butirato, propionato y acetato, que contribuyen a la salud intestinal.

En este trabajo se evaluó la producción de AGCC utilizando tres inulinas comerciales con diferente grado de polimerización (ORAFIT-P95/GR/HP) en muestras de materia fecal de niños que habían consumido antibióticos (disbiosis) y luego de seis meses (normobiosis). Para ello se realizó una fermentación *in vitro* de homogenatos fecales a 37°C y anaerobiosis y se evaluó la producción de AGCC por cromatografía gaseosa. A las 24 h los niveles de acético y propiónico eran mayores en las tres inulinas comparadas con el medio basal en disbiosis, con valores mayores para las inulinas de menor grado de polimerización. El ácido butírico en cambio no pudo ser detectado en ninguna condición.

A los seis meses, la producción de acético y propiónico fue mayor con respecto a la condición de disbiosis. Los niveles de butírico fueron elevados solo con la inulina de mayor grado de polimerización (HP) en dos de las tres muestras ensayadas, mientras que las inulinas P95 y GR mostraron niveles inferiores al medio basal en todos los casos. Estos resultados sugieren que el grado de polimerización de la inulina influye en la respuesta producida por la microbiota fecal y que esta es más notoria en contexto de normobiosis.

#### P.46. Efecto de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1™ sobre modelos pre-clínicos de sarcopenia y senescencia celular. Balaguer Vidal F, Redondo Martínez J, García Laínez G, Navarro Barrera V, Martínez Ávila R, Daroqui Chafé N, Maicas Irigaray M, Martorell Guerola P, Chenoll Cuadros E. *ADM-Biopolis.*

**Introducción.** Estudios previos publicados demostraron que la cepa *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1™ y su ácido lipoteicoico (LTA) inducían efectos pro-longevidad a través de la vía de señalización insulina/IGF-1 en el organismo modelo *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*). En este trabajo, mostramos resultados de BPL1™ en sarcopenia a nivel de estructura mus-

cular y funcional (bombeo faríngeo) en el organismo modelo *C. elegans* y de senescencia oxidativa en cultivo celular.

**Metodología.** En los ensayos de sarcopenia en *C. elegans*, se alimentaron poblaciones de nematodos con la cepa BPL1<sup>TM</sup>, viva e inactivada, y su LTA y se evaluaron parámetros de sarcopenia. La estructura muscular se estudió mediante microscopía de fluorescencia en los días 1, 7 y 11 con la cepa DM8005 *ral5* [*myo-3p::GFP::myo-3 + rol-6(su1006)*], que expresa GFP en los miofilamentos que forman los sarcómeros. La frecuencia del bombeo faríngeo se midió mediante el sistema ScreenChip<sup>TM</sup> a los días 1 y 7. La senescencia celular se evaluó en una línea celular humana de fibroblastos (NHDF), la cual fue expuesta a BPL1<sup>TM</sup> inactiva y LTA y posteriormente se midió la actividad de la  $\beta$ -galactosidasa como marcador.

**Resultados.** La cepa BPL1<sup>TM</sup>, su forma inactiva y su LTA promueven una mejora de parámetros asociados a sarcopenia, como la estructura de los sarcómeros a día 11 de edad del nematodo y el aumento de la frecuencia de bombeo faríngeo en nemátodos de 7 días. Además, la presencia de la cepa inactiva y del LTA reducen la actividad del marcador de senescencia  $\beta$ -galactosidasa en cultivo celular.

**Conclusiones.** Estos resultados junto con los estudios previos con BPL1<sup>TM</sup> y su LTA, nos muestran el efecto beneficioso de BPL1<sup>TM</sup>, tanto vivo como inactivo, en la mejora de parámetros como la sarcopenia y senescencia celular en modelos preclínicos. Se necesitará de estudios adicionales para validar el efecto de esta cepa sobre estos marcadores de envejecimiento.

**P.47. Identificación de patrones de la microbiota respiratoria para la predicción de neumonía asociada a ventilación mecánica en niños hospitalizados con bronquiolitis.** Lluansí Salis A, Hernández Platero L, Guitart C, Henares D, Brotons P, Martí-Castellote C, Blanco-Fuertes M, Sánchez-Penela D, Balaguer M, Alejandro C, Launes C, Muñoz-Almagro C, Jordan Y. *Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.*

**Introducción.** La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVМ) es una complicación importante entre los pacientes pediátricos con bronquiolitis grave sometidos a ventilación mecánica (VM) en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). El objetivo fue caracterizar la microbiota respiratoria en niños con bronquiolitis grave sometidos a VM e identificar patrones microbianos en la nasofaringe asociados a NAVМ.

**Métodos.** Se realizó un estudio prospectivo en el que participaron pacientes pediátricos (< 24 meses) con bronquiolitis grave ingresados en la UCIP del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona, España) que precisaron VM durante  $\geq 5$  días. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos en el momento de la intubación y a los 3-5 días de VM. La microbiota respiratoria se caracterizó mediante la secuenciación

del gen *16S rRNA* (región V3-V4) de muestras de aspirado nasofaríngeo y lavado broncoalveolar (LBA). Los análisis incluyeron la diversidad alfa y beta, la abundancia diferencial y modelos predictivos Random Forest (RF).

**Resultados.** Se incluyeron un total de 35 niños (hombres, n= 19; 54,3%), de los cuales 8 desarrollaron NAVМ. La mediana de edad y peso eran 1,4 meses (IQR: 0,9-2,1) y 4,3 kg (IQR: 3,3-5,9), respectivamente. La microbiota nasofaríngea basal diferiría significativamente entre los niños que desarrollaron NAVМ y los que no (R<sup>2</sup>= 8,2%, p< 0,001), con mayor abundancia de *Moraxella*, *Enterobacter* y *Ammiclibacterium* y disminución de *Prevotella* en el grupo de NAVМ. La microbiota del LBA mostró menos diferencias, aunque *Enterobacter* fue más abundante en el grupo de NAVМ durante la VM. El modelo RF que combinaba las huellas bacterianas basales de la nasofaringe y la puntuación PRISM III logró la mayor precisión para predecir la NAVМ (AUC= 0,956, accuracy= 80%).

**Conclusiones.** Las huellas microbianas específicas en la nasofaringe, combinadas con parámetros clínicos, pueden servir como marcadores de riesgo de desarrollo de NAVМ en pacientes pediátricos con bronquiolitis y guiar estrategias de prevención específicas en las UCIP.

## SESIÓN 4 – MICROBIOLOGÍA-VETERINARIA

Viernes 21 de febrero de 2025

**P.48. Innosol4Med: redefiniendo la sostenibilidad e innovación en alimentos mediterráneos y su conexión con la microbiota.** Roldán M, Cueva C, de Diego R, Molinero N, González de Llano D, Bartolomé B, Moreno-Arribas MV. *Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL). CSIC-UAM. Madrid.*

El proyecto Innosol4Med responde a la creciente demanda de alimentos listos para el consumo, que sean saludables, sostenibles y representativos de la dieta mediterránea, promoviendo la innovación a través del uso de ingredientes no convencionales. En este marco, se destaca el papel crucial de la microbiota intestinal como modulador clave en la salud humana, vinculando directamente los componentes alimentarios con la mejora de las funciones metabólicas, inmunológicas y cognitivas. Dentro de los objetivos de Innosol4Med destaca el desarrollo de nuevos ingredientes a partir de materias primas no convencionales y microorganismos, buscando no solo garantizar la sostenibilidad de los sistemas alimentarios, sino también potenciar alimentos que interactúen de manera positiva con la microbiota humana. Esto incluye el estudio de subproductos agrícolas o fuentes alternativas de nutrientes que respeten las tradiciones del área del Mediterráneo, y que a su vez integren beneficios probados para la salud intestinal. En el desarrollo de productos

accesibles y poco procesados, hemos evaluado las propiedades nutricionales y funcionales de una gama de ingredientes procedentes de matrices vegetales (n= 8), incluyendo estudios de digestibilidad, bioaccesibilidad e interacciones nutrientes-microbiota en condiciones simuladas de la función digestiva humana. Otro aspecto fundamental del proyecto es la reducción de los impactos medioambientales mediante la obtención de nuevos ingredientes de alto valor en procesos industriales más rentables y la valorización de los productos locales. Por ello, además de abordar la estabilidad y metabolismo de los componentes de los ingredientes en el tracto digestivo, se están seleccionando cepas microbianas de la biodiversidad mediterránea con vistas a potenciar la funcionalidad de prototipos de alimentos fermentados y fortalecer su interacción con la función y salud intestinal humana. *Agradecimientos:* Proyecto InnoSol4Med Project, H2020 PRIMA call 2022 (ID 1836).

**P.49. Prevención de carcinoma colorrectal mediante alimentos funcionales: modulación de taxones probióticos en la microbiota intestinal.** McAlpine PL<sup>1</sup>, Borondo J<sup>2</sup>, Grande M<sup>2</sup>, Baños A<sup>3</sup>, Crespo Losada E<sup>4</sup>, Reyes-Sosa FM<sup>4</sup>, Caro Ruiz M<sup>5</sup>, Uribe Oyarbide I<sup>5</sup>, Álvarez Gil M<sup>6</sup>, Delgado Ramallo JF<sup>6</sup>, García Miguélez D<sup>7</sup>, Santamaría Martos F<sup>8</sup>, Palau Clivillé J<sup>8</sup>, Villar CJ<sup>1</sup>, Fernández J<sup>1</sup>, Lombó Brugos F<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Universidad de Oviedo. <sup>2</sup>AGrowingData. <sup>3</sup>DMC Research Center. <sup>4</sup>BDI-Biotechnology Development for Industry S.L. <sup>5</sup>FUDIN. <sup>6</sup>NEOALGAE. <sup>7</sup>BTSA. <sup>8</sup>ARGAL.

**Introducción.** El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tipos de cáncer más comunes en la población y su incidencia está altamente asociada al estilo de vida y el consumo de potenciales carcinógenos (alcohol, tabaco, grasas saturadas, alimentos procesados, carne roja, etc.). Los alimentos cárnicos y procesados son altamente consumidos en España y otros países occidentales, por lo que es muy importante buscar formulaciones alternativas para estos productos, que sean más saludables, para así reducir el desarrollo de CCR en la población.

**Metodología.** Se han formulado varios productos cárnicos con distintas combinaciones de nutraceúticos para testar su prevención en CCR, tras administrarlas a un modelo de CCR en rata. Al final del ensayo, los animales se sometieron a eutanasia, se contaron el número de tumores colorrectales, las placas de Peyer hiperplásicas (marcador de inflamación) y otros biomarcadores. Finalmente, el ADN del contenido cecal se usó para caracterizar la microbiota intestinal.

**Resultados.** Varios de los nutraceúticos usados se asociaron a una reducción en el número de placas de Peyer hiperplásicas, indicando actividad antiinflamatoria. Otros produjeron un aumento en el peso del ciego, indicando un potencial efecto prebiótico. La combinación de varios nutraceúticos produjo una reducción significativa del número de tumores colorrectales, asociada a una modulación de la microbiota intestinal,

destacándose en concreto un aumento en la abundancia de *Bifidobacterium animalis*, *Roseburia intestinalis* y *Akkermansia muciniphila*, entre otros taxones.

**Conclusiones.** Se ha conseguido una reducción significativa del número de tumores colorrectales mediante una combinación de compuestos nutraceúticos con diversas funcionalidades en una matriz cárnica, reduciendo a su vez parámetros inflamatorios e incrementando taxones beneficiosos en la microbiota intestinal, mostrándose como una buena estrategia para la generación de alimentos funcionales cárnicos destinados a la población general.

**P.50. Efecto de vesículas de *E. coli* intestinales en la secreción de mucina inducida por rotavirus en células LS174T.** Cordero Alday LC, Martínez-Ruiz S, Olivo-Martínez Y, Baldomà Llavines L, Badía Palacin J. *Universidad de Barcelona*.

**Introducción/Objetivo.** La infección por rotavirus (RV) es una de las causas principales de diarrea severa en niños. Estudios en modelos celulares y preclínicos muestran un incremento en la expresión de mucina durante el curso de la infección. La secreción de mucina se ha propuesto como un mecanismo protector para atrapar y eliminar el virus a través de las heces. Sin embargo, el exceso de mucina contribuye al proceso diarreico y a la diseminación del virus entre individuos. El objetivo del presente estudio fue analizar el efecto de las vesículas extracelulares (EVs) del probiótico EcN y del comensal EcoR12 sobre la expresión y secreción de mucina en células caliciformes infectadas con RV.

**Metodología.** Las células LS174T (modelo de células caliciformes) fueron incubadas con EVs (EV-EcN, EV-EcoR12) previo a la infección con RV-SA-11 (MOI 4, 1 h). Después de eliminar el virus, las células se incubaron 12 y 24 horas. La replicación viral y expresión de genes fueron evaluadas por RT-qPCR con primers específicos (VP6 y MUC2), y la mucina secretada mediante cuantificación colorimétrica con azul-alcian. La mucina intracelular fue analizada por microscopía mediante tinción PAS y azul-alcian.

**Resultados.** La cuantificación del RNA viral VP6 evidenció la menor replicación del virus en células caliciformes con respecto a enterocitos. El tratamiento previo con EV-EcN o EV-EcoR12 no modificó los niveles de RNA viral. Sin embargo, las EVs disminuyeron la sobreexpresión de MUC2 a nivel de mRNA inducida por el RV a 12 h y la cantidad de mucina secretada a 24 h.

**Conclusión.** Las vesículas de EcN y EcoR12 no inhiben el curso de la infección por rotavirus en células caliciformes, pero disminuyen la secreción de mucina inducida por el virus. Mediante este mecanismo, las EVs de cepas de microbiota intestinal podrían disminuir la diseminación del virus evitando la transmisión de la infección.

**P.51. Efecto del probiótico *Bacillus coagulans* DSM 32016 sobre los parámetros zootécnicos y la calidad de las heces en lechones destetados.** Crespo Sancho R<sup>1</sup>, Zeibich L<sup>1</sup>, Shchlagheck A<sup>1</sup>, Männer K<sup>2</sup>, Zentek J<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Biochem Zusatzstoffe GmbH. <sup>2</sup>Universidad Libre de Berlín.

El destete es uno de los periodos más críticos en la vida del lechón y suele ir acompañado de una alta incidencia de trastornos intestinales, incluyendo diarrea, que provoca una disminución del crecimiento. El objetivo de esta prueba fue investigar la eficacia de un nuevo probiótico sobre el rendimiento y la consistencia de las heces en lechones destetados.

112 lechones destetados ( $25 \pm 2$  días de edad;  $7,03 \pm 0,53$  kg de peso vivo (PV)) repartidos en dos tratamientos (n= 14, 4 lechones por corral). El periodo de alimentación de 42 días se dividió en dos fases: Fase I, del día 1 al 14 de prueba y Fase II, del día 15 al 42. Uno de los piensos se suplementó con un probiótico (*Bacillus coagulans* DSM 32016, dosis  $1,0 \times 10^9$  UFC/kg) y el otro sirvió de control, sin suplementación. Se midió el consumo de pienso (CP), PV, ganancia media diaria (GMD) e índice de conversión (IC) por corral y por fases, Fase I y Fase II. La consistencia de las heces (FS) se puntuó por corral usando la siguiente escala: 1= normal, 2= pastosas, 3= acuosas/diarrea. Para el análisis estadístico se hizo un test ANOVA con el programa SPSS. Se consideraron diferencias significativas cuando  $p < 0,05$ .

La suplementación del *B. coagulans* mejoró significativamente la GMD ( $508 \pm 23$  g vs.  $526 \pm 16$  g;  $P < 0,05$ ) y el IC ( $1,49 \pm 0,05$  vs.  $1,40 \pm 0,05$ ;  $P < 0,001$ ). El análisis por fases mostró una mejora significativa del índice de conversión en ambas fases respecto al control ( $P < 0,01$ ). También mejoró la FS. La 1ª semana ambos grupos tuvieron diarrea (FS = 3) –CON: 50% de los corrales, BC: 36%– y la 2ª semana solo hubo diarrea en el grupo control (14%).

En conclusión, el probiótico mejoró el crecimiento, el índice de conversión y la consistencia de las heces en lechones destetados.

**P.52. Influencia de los pectooligosacáridos obtenidos a partir de pulpa de remolacha en pollos de engorde.** Alonso JL<sup>1</sup>, Martínez-Gómez S<sup>1</sup>, Yáñez R<sup>1</sup>, Fondevila M<sup>2</sup>, González-Ortiz G<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Universidade de Vigo. Facultad de Ciencias. Orense. CINBIO. Universidade de Vigo. <sup>2</sup>Universidad de Zaragoza. <sup>3</sup>AB Vista. Wiltshire, Reino Unido.

El objetivo de este estudio fue evaluar la suplementación de mezclas de pectooligosacáridos (POS) obtenidos a partir de la pulpa de remolacha azucarera en pollos de engorde. Se distribuyeron 396 pollos Ross 308 machos de 1 día de edad en dos tratamientos experimentales (9 réplicas/tratamiento). Los tratamientos experimentales consistieron en un grupo CONTROL, sin oligosacárido añadido en la dieta, y un grupo POS, con 50 gramos del oligosacárido añadido por tonelada

de pienso. El ensayo tuvo una duración de 35 días durante los cuales los animales fueron alimentados *ad libitum* con dietas en base a maíz y soja en dos fases, arranque (1-21 d) y crecimiento (21-35 d). Al final del estudio se registraron la ganancia de peso y el consumo por ave y se calculó el índice de conversión corregido por la mortalidad. Se obtuvo contenido ileal para la determinación de la digestibilidad de la materia seca (MS) y de la proteína, y contenido cecal para el análisis de la concentración residual de ácidos grasos volátiles de cadena corta (AGVC) a partir de 2 aves por réplica. Todos los datos se analizaron mediante un t-test (JMP Pro-17). No se observaron diferencias significativas en los rendimientos productivos ni en la concentración de AGVC en los ciegos ( $P > 0,05$ ), sin embargo, POS tendió a reducir la mortalidad de las aves con respecto al grupo control ( $2,53$  vs.  $4,99$  %;  $P = 0,051$ ). La suplementación con POS incrementó de forma estadísticamente significativa ( $P < 0,050$ ) la digestibilidad de la MS ( $0,860$  vs.  $0,826$ ) y de la proteína ( $0,914$  vs.  $0,894$ ) con respecto al grupo control. Si bien no se observaron grandes cambios en este estudio, la suplementación con POS en pollos de engorde sugiere una mejora en la digestibilidad de los nutrientes y en la salud general posiblemente asociado a cambios en las poblaciones microbianas del intestino.

**P.53. Modulación de la formación de biopelículas en cepas patógenas del género *Shewanella* sp. mediante productos extracelulares de la cepa probiótica *Shewanella* sp. PDP11.** Tapia Paniagua ST, Gómez Pérez O, Moriño MA. Universidad de Málaga.

La formación de biopelículas es una estrategia de supervivencia para las bacterias, que contribuye a su persistencia en entornos naturales e industriales. En este estudio, investigamos la capacidad de los productos extracelulares (ECPs) producidos por la cepa probiótica *Shewanella putrefaciens* Pdp11, bajo diferentes condiciones de cultivo, para inhibir la formación de biopelículas en cepas patógenas de humanos, de organismos de importancia acuícola, y ambientales de *Shewanella*.

Los ECPs obtenidos en condiciones de cultivo específicas modificaron la formación de biopelículas en varias cepas de *Shewanella*, destacando *Shewanella hafniensis* P14 como la más sensible a estos efectos. El análisis metabólico de los ECPs identificó al glucógeno como un metabolito clave asociado con la inhibición de la formación de biopelículas. Además, el análisis genómico de *S. hafniensis* P14 reveló una interrupción en su vía de síntesis de glucógeno, lo que sugiere una dependencia de metabolitos relacionados con el glucógeno exógeno para el desarrollo de biopelículas.

Estos hallazgos demuestran que los ECPs de *Pdp11* pueden modular la formación de biopelículas en múltiples cepas de *Shewanella*, particularmente en *S. hafniensis* P14, a través de mecanismos asociados al glucógeno.

## 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](mailto:carmen.rodriguez@ergon.es)

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista, que serán valorados por revisores y por el mismo Comité de Redacción, que informará acerca de su aceptación.

Es necesario adjuntar las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado.

El primer autor recibirá por correo electrónico las galeras para su corrección, debiendo devolverlas a la Secretaría de la Revista a la dirección reseñada dentro de las 48 horas siguientes a la recepción.



## Máster en 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





# Leading Probiotics Forward.



**GUT  
HEALTH**



**NATURAL  
DEFENSES**



**MENTAL  
HEALTH**



**WOMEN'S  
HEALTH**



**SKIN  
HEALTH**



**ORAL  
HEALTH**



**SPORT**



**METABOLIC  
HEALTH**



**BABIES**