

ANALES DE Microbiota & Probióticos & Prebióticos

SUMARIO

Editorial

Las sociedades científicas de microbiota y probióticos

Obituario

A la memoria del Dr. Jaime Forero Gómez

Artículo Original

Evaluación del conocimiento sobre el uso de probióticos en un hospital pediátrico de atención de tercer nivel en México

Artículo de Revisión

Los cambios en la nomenclatura taxonómica:
irritantes pero reveladores

Reseña Histórica

Se cumplen 20 años de la publicación científica donde se confirmó que la leche materna no es estéril y contenía bacterias lácticas

Artículo Especial

Sensaciones digestivas, microbiota y probióticos

II Congreso Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Mérida, Yucatán (México), 28-30 septiembre 2023

XV WORKSHOP



Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

21-23 DE FEBRERO DE 2024

SEVILLA

El microbioma humano y su modulación
en las diferentes etapas de la vida

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

COMITÉ EDITORIAL

Anales de Microbiota, Probióticos & Prebióticos

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

CONSEJO EDITORIAL

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

Presidente: Guillermo Álvarez Calatayud Presidente saliente: Francisco Guarner Aguilar Vicepresidente: Juan Miguel Rodríguez Gómez Secretaria: Teresa Requena Rolanía Tesorero: Alfonso Clemente Gimeno Vocal de relaciones internacionales: Fernando Azpiroz Vidaur Vocal de relaciones institucionales: Ascensión Marcos Sánchez Vocal de Investigación Básica: Evaristo Suárez Fernández Vocal de Investigación Clínica: Rosaura Leis Trabazo Vocal de Docencia: Mónica De la Fuente Del Rey	Vocales María del Carmen Collado Amores Beatriz Espín Jaime José Manuel Martín Villa Susana Delgado Palacio Silvia Gómez Senent Rosa del Campo Moreno Webmáster y Vocal de redes sociales Miguel Gueimonde Fernández
--	--

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

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

MIEMBROS DEL CONSEJO ASESOR INDUSTRIAL



II Congreso Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos
Mérida, Yucatán (México), 28-30 septiembre 2023



COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente	Rodrigo Vázquez Frías
Vicepresidenta	Ana Teresa Abreu y Abreu
Tesorera	Yael Encinas Bravo
Secretario	Guillermo Antonio Argüello Arévalo
Vocales	Mirella Vázquez Rivera Sarbelio Moreno Espinosa Genaro Vázquez Elizondo

PATROCINADORES



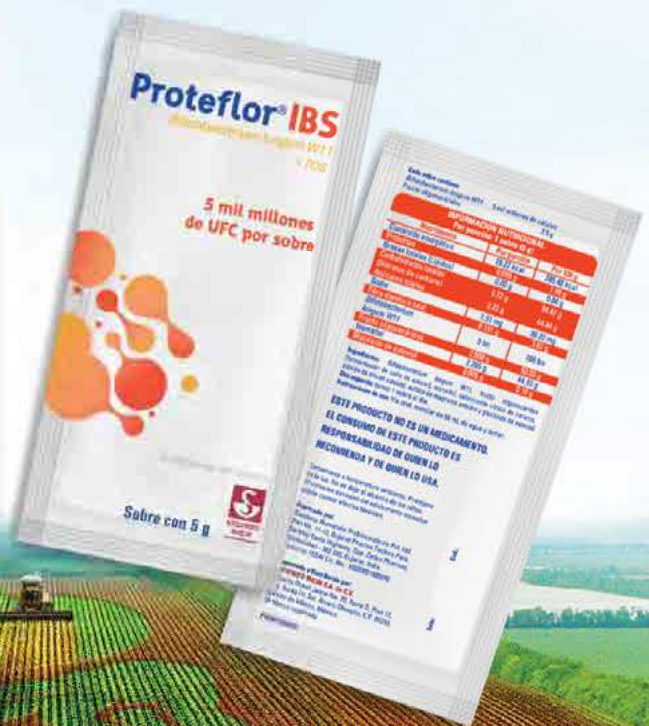
Proteflor® IBS

Bifidobacterium longum W11
+ FOS*

Cultivando

el balance **de la microbiota**

NUEVO



* FOS: Fructooligosacáridos, prebiótico

El consumo de este producto es responsabilidad de quien lo recomienda y de quien lo usa
Este producto no es un medicamento



SUMARIO

EDITORIAL

- 203** Las sociedades científicas de microbiota y probióticos
G. Álvarez Calatayud, R. Vázquez-Frías, F. Guarner Aguilar

OBITUARIO

- 206** A la memoria del Dr. Jaime Forero Gómez
G. Álvarez Calatayud, F. Guarner, F. Medina

ARTÍCULO ORIGINAL

- 208** Evaluación del conocimiento sobre el uso de probióticos en un hospital pediátrico de atención de tercer nivel en México
M.J. López Zavaleta, R. Vázquez Frías

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 213** Los cambios en la nomenclatura taxonómica: irritantes pero reveladores
E. Suárez

RESEÑA HISTÓRICA

- 220** Se cumplen 20 años de la publicación científica donde se confirmó que la leche materna no es estéril y contenía bacterias lácticas
G. Álvarez Calatayud

ARTÍCULO ESPECIAL

- 223** Sensaciones digestivas, microbiota y probióticos
F. Azpiroz, F. Guarner, G. Álvarez-Calatayud

II Congreso Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Mérida, Yucatán (México), 28-30 septiembre 2023

232 PROGRAMA CIENTÍFICO

FORO: MICROBIOTA EN METABOLISMO E INMUNIDAD

- 235** Alergia y microbiota
G. Álvarez Calatayud

- 239** Intestino, microbiota y probióticos: un trío imbatible para la inmunomodulación en nuestro organismo
S. Cruchet Muñoz, S. Verbeke

SUMARIO

FORO: PRIMERAS MICROBIOTAS Y SU MODULACIÓN

- 246** Estructura y función general de los oligosacáridos de la leche humana

R. Vázquez Frias

- 248** Uso de antibióticos y consecuencias a largo plazo

A. Maruy Saito

- 251** Microbiota y desnutrición

D. Rosa

- 254** Microbiota y COVID-19 en Pediatría

C. Boggio-Marzet

CONFERENCIA MAGISTRAL

- 257** Evidencia del uso de probióticos y nuevas guías de la WGO

F. Guarner

COLOQUIO 2: NUTRICIÓN Y MICROBIOTA

- 259** Postbióticos: clarificando la definición de ISAPP

G. Vinderola

COLOQUIO 3

- 263** Obesidad y microbiota

Ana I. Burguete-García

- 265** Cirugía bariátrica y microbiota

E. Salgado Sánchez, A. Lira Cerda, J.S. Gracia Ruiz, N. Alejo Córdoba, A. Salgado Filloy

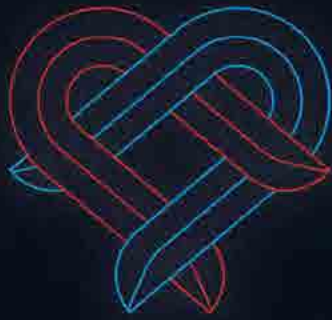
CONFERENCIA MAGISTRAL

- 268** La temprana colonización microbiana

E. Suárez

COMUNICACIONES ORALES

- 270** Trabajos de investigación



Bacfil

Postbiótico *Bifidobacterium lactis* BPL1® + Fibra Fibersol®

La nueva perspectiva para el tratamiento del síndrome metabólico

Bifidobacterium lactis

BPL1

Postbiótico



Fibersol

Fibra

Coadyuva a la reducción de:



Grasa visceral
en 7 cm²¹



Triglicéridos
en un 27%²



Colesterol
total en un 24%²



Uso sugerido:

1 sobre al día disuelto en 250ml de agua, durante mínimo 3 meses, con la comida más abundante. A partir de 5 años.



columbia

EL PORTAFOLIO DE PROBIÓTICOS
MÁS AMPLIO DE MÉXICO

1. Pedret A et al., Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial International Journal of Obesity <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0220-0>. 2. Kishimoto, Y. et al. (2007), Eur. J. Nutr., 46:133-138 Single blind study (13 subjects) using high fat meal (50g fat) and placebo, 5g Fibersol® and 10g Fibersol®. Both Fibersol® doses resulted in significant reduction in triglyceride.

ESTE MATERIAL ES PARA USO EXCLUSIVO DEL PROFESIONAL DE LA SALUD.

Las sociedades científicas de microbiota y probióticos

Guillermo Álvarez Calatayud¹, Rodrigo Vázquez-Frías², Francisco Guarner Aguilar³

¹Presidente de SEMiPyP. ²Presidente de SOMEMI. ³Presidente de SIAMPyP.

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

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):203-205

Las sociedades científicas y sus grupos de trabajo en el campo de la microbiota y sus aplicaciones clínicas surgen como asociación de profesionales, investigadores, especialistas o eruditos en el tema. Esto ha permitido reunir a un conjunto de expertos en la materia para exponer los resultados de sus investigaciones, confrontarlos con los de sus colegas, difundir sus trabajos a través de publicaciones especializadas, desarrollar guías de práctica clínica y protocolos de actuación e, incluso, tareas de tipo docente como realización de cursos o formaciones de postgrado⁽¹⁾.

Ya en 2001 una comisión de expertos internacionales convocados de forma conjunta por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró la definición actualmente aceptada de los probióticos. Un año después el mismo grupo fijó una serie de directrices para la evaluación de los preparados con probióticos tanto desde el punto de vista de eficacia como de seguridad. En su web están recogidos estos importantes documentos (<http://www.fao.org>)⁽²⁾.

La mayoría de las guías de práctica clínica y documentos de consenso surgen de grupos de trabajo de sociedades científicas de especialidades médicas como la Gastroenterología y la Microbiología. Así, la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO), desde hace años, edita en varios idiomas una serie de guías sobre diversos temas, entre los que incluye la Guía Mundial sobre Probióticos y Prebióticos. Además de abordar los conceptos básicos sobre los probióticos y la microbiota intestinal, existen tablas donde se especifican las indicaciones basadas en la evidencia científica (se basan en la

clasificación de Oxford) sobre el empleo de cepas probióticas y prebióticos en diferentes patologías, generalmente gastroenterológicas, tanto en niños como en adultos, documento que puede descargarse de manera gratuita de su página web y cuenta con una última actualización en 2023⁽³⁾.

También relativamente reciente es la guía de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA). Esta controvertida guía provocó múltiples reacciones por parte de otras sociedades científicas al plantear que, para la mayoría de las afecciones digestivas, no había evidencia suficiente para respaldar el uso de probióticos salvo para la prevención de la infección por *Clostridioides difficile* en adultos y niños que toman antibióticos, para la prevención de la enterocolitis necrotizante en prematuros y para el tratamiento de la pouchitis⁽⁴⁾.

A nivel pediátrico, tanto la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) como la Sociedad Latinoamericana Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPHAN), cuentan con grupos de trabajo de Probióticos, Prebióticos y Microbiota que elaboran periódicamente guías y recomendaciones basadas en la evidencia en diferentes patologías digestivas pediátricas, donde se especifican las cepas con mayor nivel de evidencia y su grado de recomendación. También, recientemente la sociedad europea ha editado una actualización⁽⁵⁾. De igual manera, otras especialidades médicas cuentan con sus guías como la de la Sociedad Europea de Gastroenterología en Atención Primaria (ESPCG) que publicó en 2013 una guía de referencia con un enfoque para los médicos de Atención Primaria⁽⁶⁾.

Sin embargo, existen asociaciones científicas propias que abordan de una manera más concreta el mundo de la micro-

biota y los probióticos. Así la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) es una organización científica de carácter multidisciplinar y ámbito universal que tiene como misión promocionar el conocimiento científico de probióticos y prebióticos⁽⁷⁾. Realiza reuniones anuales y colabora con una serie de organizaciones relacionadas con objetivos como la preparación de las directrices del uso de probióticos y prebióticos^(8,9), o la elaboración de documentos de consenso sobre simbióticos o postbióticos^(10,11). En los últimos años ha mantenido un rol defensor de los preparados probióticos que han sido “atacados” por diversas sociedades científicas (AGA) o editoriales en revistas de alto impacto (*New England Journal of Medicine*). También apoya ciertas recomendaciones para el etiquetado de productos probióticos, como informar de la cepa, la cantidad de microorganismos (ufc), la dosis diaria y las condiciones de almacenamiento, aconsejando incorporar los datos de contacto de la compañía productora.

Hay que reseñar otras guías clínicas como las disponibles en Canadá y Estados Unidos promovida por la Alianza para la Educación sobre Probióticos y financiada por la industria y en las que se indican los preparados probióticos que se han evaluado para determinados beneficios clínicos con su nivel de evidencia para cada beneficio y cuya última actualización data de 2020^(12,13). La guía de buenas prácticas para probióticos está promovida por el Consejo para una Nutrición Responsable (CRN, representando a más de 150 empresas que producen o distribuyen ingredientes alimentarios) y la Asociación Internacional de Probióticos (IPA), que incorpora a científicos, académicos, profesionales de la salud, industria y legisladores que han desarrollado unas guías para un correcto etiquetado, evaluación de estabilidad de los productos y recomendaciones de almacenamiento en productos que contienen probióticos en el contexto de Estados Unidos. La Alianza Global para los Probióticos (GAP) se trata de una asociación creada por la industria para promover una mayor comprensión y conocimiento de los probióticos y sus beneficios para la salud, con un enfoque científico apropiado para poder participar directamente en la legislación y regulación de los productos probióticos en el futuro. Ha combatido con insistencia la disparidad de criterios de los probióticos como “beneficiosos para la salud” y la falta de “alegaciones en salud” de los mismos⁽¹⁴⁾.

A nivel local, quizás la primera sociedad científica multidisciplinar fue la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPyP), organización dedicada al fomento y difusión del conocimiento científico y la investigación, la aplicación clínica y la divulgación sobre microbiota de las regiones corporales, probióticos y prebióticos y su impacto en la salud. Anualmente organiza un Workshop y ha elaborado diferentes declaraciones consensuadas sobre probióticos y prebióticos propias o con diferentes sociedades científicas como SEMERGEN (Atención Primaria), SEGG

(geriatras), SEPB/ SEN (psiquiatras y neurólogos) o SEFAC (farmacéuticos comunitarios). Entre sus actividades destaca la edición de una guía de preparados españoles y el desarrollo de un Máster Universitario de Microbiota, Probióticos y Prebióticos^(15,16).

Precisamente, debido al acercamiento entre varias sociedades científicas latinoamericanas, en el marco del X Workshop de la SEMIPyP se constituyó, en febrero de 2019, la Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SIAMPyP) con el objetivo de crear puentes de comunicación y colaboración entre profesionales de ambos continentes, tanto investigadores como clínicos, que trabajan en este ámbito. Un año después se creó la primera Junta Directiva de una sociedad que, en sus pocos meses de existencia, se ha distinguido por colaborar con la ISAPP para contrarrestar posiciones contrarias al empleo de los probióticos apoyándose en la evidencia científica de los estudios contrastados⁽¹⁷⁾.

A la vista tienen el libro de ponencias de su II Congreso celebrado en septiembre de 2023 en Mérida (México) cuya celebración ha contado con la organización de la sociedad científica local, la Sociedad Mexicana de Microbiota (SOMEMI) que se ha unido a las asociaciones que han surgido en el continente americano en los últimos años en países como Argentina, Colombia o la zona del Caribe.

Bibliografía

1. Pérez Moreno J, Álvarez-Calatayud G, Bodas A, Gil J, Alonso I. Guías de práctica clínica y recomendaciones de grupos de trabajo y sociedades científicas. En: Álvarez-Calatayud G, Guarner F, eds. Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2023. p. 625-32.
2. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. WHO; 2001.
3. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, Eliakim R, Gangl A, Garisch J, et al; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. WGO; 2023. Disponible en: www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html.
4. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2020; 159(2): 697-705. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
5. 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*. 2022; 76(2): 232-47. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633.
6. ESPCG: Practical reference guide. Management on probiotics. Disponible en: <https://espcg.eu/wp-content/uploads/2013/09/ENGLISH-LEAF-LET-ESPCG-2013-Consensus-Guidelines-on-Probiotics.pdf>
7. ISAPP: <https://isappscience.org/>
8. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. e 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. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
9. Gibson G, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. e International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics.

- Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; 14: 491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
10. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. e International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020; 17(11): 687-701. doi: 10.1038/s41575-020-0344-2.
 11. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. e International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021; 18: 649-67. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6.
 12. Skokovic-Sunjic D. Clinical guide to probiotic supplements available in Canada. 2015. Disponible en: <http://www.probioticchart.ca/>
 13. Guía de probióticos disponibles en Estados Unidos. Disponible en: <http://www.usprobioticguide.com/>
 14. IPA: <https://internationalprobiotics.org/>
 15. Guarner F, Requena T, Marcos A. Consensus statements from the Workshop "Probiotics and Health: Scientific evidence". Nutr Hosp. 2010; 25: 700-4.
 16. Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria SEFAC y SEPYP. Disponible en: https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-07/GUÍA_PROBIOTICOS%20WEB.pdf
 17. www.elprobiotico.com. Disponible en: <https://www.elprobiotico.com/presentacion-sociedad-ibero-americana-microbiota/>

A la memoria del Dr. Jaime Forero Gómez

Guillermo Álvarez Calatayud, Francisco Guarner, Fernando Medina

Comité Editorial de Anales de Microbiota, Probióticos & Prebióticos

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

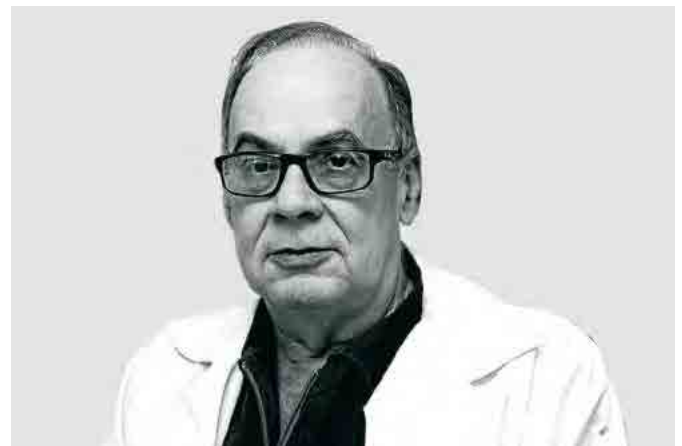
An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):206-207

Nos llega desde Colombia la triste noticia del fallecimiento el 3 de agosto de 2023 en Bucaramanga (capital del departamento colombiano de Santander) del doctor Jaime Forero Gómez, ilustre pediatra intensivista y neonatólogo colombiano y uno de los primeros clínicos que aplicó sus conocimientos en el campo de la Inmunología y del Microbioma en su práctica clínica habitual.

Jaime Forero nació en Bucaramanga, hijo del también reconocido médico Héctor Forero y estudió Medicina en la Universidad del Rosario. Era especialista en Pediatría y Cuidados Intensivos Pediátricos Neonatales cursando su formación en la UNAM, en Ciudad de México. También era especialista en Educación Virtual y Alta Gerencia del TEC de Monterrey y especialista en Docencia Universitaria en Reanimación Cardiopulmonar. Buen escritor, había publicado numerosos libros tanto de divulgación como para profesionales sanitarios.

Además de un prestigioso pediatra, era uno de los más reconocidos columnistas del periódico colombiano *La Vanguardia* donde publicó su texto de opinión en el periódico todos los sábados durante más de dos décadas. El pasado 22 julio nos deleitó con la que sería su última nota editorial sobre “*La masa madre*”. En él abordaba temas de divulgación científica de manera amena pero con el máximo rigor, preferentemente de alimentación y nutrición (materia que le apasionaba) pero también sociales y políticos, tanto regionales como nacionales, asuntos de los que era muy conocedor pero también crítico, buscando siempre el bienestar de la sociedad que le tocó vivir.

Los que tuvimos la suerte de conocerle profesionalmente destacamos su curiosidad por el mundo científico y, en particular, por el estudio del microbioma humano. Discreto



siempre en sus eruditas conversaciones, como buen docente, nunca alardeó de sus vastos conocimientos ni de sus éxitos en el campo de las aplicaciones clínicas de probióticos y prebióticos cuyas comunicaciones siempre fueron muy bien recibidas en los congresos de nuestra sociedad, la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPyP), donde acudía todos los años desde 2013 en el evento celebrado en Madrid. Fue también uno de los socios fundadores de la Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SIAMPyP) que ahora celebra su II Congreso.

La última vez que tuvimos la suerte de tenerle entre nosotros fue el año pasado en Valencia, en el primer congreso post-COVID, donde tuvo la amabilidad de moderar magistralmente una mesa redonda. Su frágil estado de salud le hizo disculparse del Workshop celebrado este año en Pamplona, aunque, sin embargo, colaboró indirectamente en

él, al publicar un notable artículo de actualización sobre los “Ácidos grasos de cadena corta. El butirato” en la revista del congreso. No hace muchas semanas, nos escribía ilusionado de poder participar en el que se celebrará en Sevilla en 2024. Además fue un asiduo colaborador en los capítulos de los libros editados por la SEMiPyP y de interesantes artículos novedosos en la revista AMP&P.

Por ese motivo el periodismo, la docencia y el mundo de la salud están de luto. Desde las sociedades científicas de microbiota y probióticos colombiana, española e iberoamericana queremos recordar su figura, ensalzando no solo su valía científica sino también su categoría humana. Se nos ha ido un maestro y un amigo.

Descanse en paz.

Evaluación del conocimiento sobre el uso de probióticos en un hospital pediátrico de atención de tercer nivel en México

María José López Zavaleta¹, Rodrigo Vázquez Frias²

¹Servicio de Pediatría; ²Departamento de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México.

Correspondencia: R. Vázquez Frias (rovaf@yahoo.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):208-212

Resumen

Introducción. El tracto gastrointestinal alberga un gran ecosistema de microorganismos necesarios para la salud. La microbiota intestinal puede ser alterada mediante probióticos; no todos actúan de la misma forma, por lo que sus efectos dependen de la cepa y de cada situación clínica.

Objetivo. Establecer el conocimiento sobre el uso de los probióticos en pacientes pediátricos en un hospital de tercer nivel mediante la realización de un cuestionario dirigido al personal médico y de nutrición del hospital.

Material y métodos. Se solicitó a médicos pediatras en formación y ya formados, así como a licenciados en nutrición que respondieran el cuestionario mediante formato de Google Forms.

Resultados. Durante marzo de 2022 a febrero de 2023 se entrevistaron a 126 profesionales de la salud. El concepto "probiótico" fue correctamente identificado por 71,4% de los participantes; "prebiótico" y "postbiótico" por 54,7% respectivamente y "sinbiótico" por 53,9%. La característica más importante para prescribir probióticos es la especificidad de la cepa para el síntoma y/o enfermedad; los casos para los cuales se han recomendado principalmente son: diarrea asociada a antibióticos y tratamiento de gastroenteritis aguda. La cepa más utilizada para prevención de la diarrea nosocomial y diarrea asociada al uso de antibióticos es *Saccharomyces boulardii* en un 32,5% y 35,7%, respectivamente; para el manejo de diarrea aguda, *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG en un 30,2%. La duración recomendada para el tratamiento

de gastroenteritis aguda fue señalada en mayor porcentaje de 7 a 14 días por el 36,5%.

Conclusión. La prescripción de probióticos es frecuente por parte de los profesionales de la salud, por lo que la identificación de las deficiencias en los conceptos definidos, así como el adecuado conocimiento de las indicaciones, riesgos, duración de tratamiento y cepas probióticas, es imprescindible puesto que se disponen de nuevas investigaciones clínicas sobre la eficacia de los probióticos de manera que los pacientes se verán beneficiados de la implementación efectiva de buenas prácticas.

Palabras clave: Probióticos; Prebióticos; Sinbióticos; Postbióticos; Microbiota.

Introducción

El tracto gastrointestinal alberga un gran ecosistema de microorganismos necesarios para la salud, pero algunos con potencial de desarrollar enfermedades en individuos susceptibles. La interacción entre las bacterias intestinales y el huésped constituye una relación simbiótica que ha sido objeto de investigación respecto a la manipulación de la microbiota intestinal con fines terapéuticos. Uno de los métodos por los que la microbiota puede ser alterada es mediante el uso de probióticos, que son microorganismos vivos que confieren beneficios a la salud en el huésped cuando se administran en cantidades adecuadas y cuyo efecto terapéutico ha sido

demostrado en varias patologías o trastornos, tanto gastrointestinales como extraintestinales⁽¹⁾. Sin embargo, no todos los probióticos actúan de la misma forma, por lo que sus efectos dependen de la cepa y de cada situación clínica⁽²⁾. El objetivo de este estudio fue establecer el conocimiento sobre el uso de los probióticos en pacientes pediátricos en un hospital de tercer nivel mediante la realización de un cuestionario dirigido al personal médico y de nutrición del hospital.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, tipo encuesta en el Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). El HIMFG es un Instituto Nacional de Salud, que atiende pacientes de tercer nivel que no cuentan con asistencia social y que requieren de atención pediátrica especializada. Se diseñó un cuestionario por parte de los autores, el cual fue sometido a validez de constructo y presentado a diez personas como prueba piloto antes de proceder a la aplicación masiva. Posteriormente, se solicitó de forma personal a médicos pediatras en formación, médicos pediatras adscritos al hospital, así como a licenciados en Nutrición que laboran dentro del hospital, para que respondieran el cuestionario mediante una tableta y rellenando un formato de *Google Forms*. Las respuestas fueron codificadas, creando una base de datos en el programa *Excel*. Se realizó estadística descriptiva utilizando frecuencias y proporciones para variables cualitativas. Dada la naturaleza del estudio no se requirió del sometimiento al comité de ética local.

Resultados

Durante marzo de 2022 a febrero de 2023 se entrevistaron a 126 profesionales de la salud, de los cuales 39,7% fueron residentes de pediatría, 28,6% residentes de subespecialidad, 19,8% médicos adscritos, 4,8% jefes de servicio/departamento, 4% residentes de Nutrición y 3,2% residentes de alta especialidad. De los profesionales encuestados, el

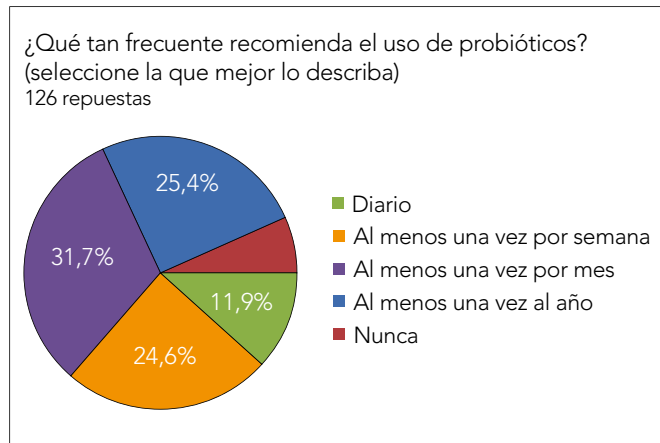


Figura 1. Frecuencia de recomendación de probióticos.

81,7% había prescrito probióticos en el último año. Por otra parte, el 51,6% refirió sentirse cómodo con la prescripción de estos. La frecuencia con la que se recomienda el uso de probióticos se muestra en la figura 1. La actualización en el tema de probióticos durante los últimos 6 meses fue efectuada por 44,4% de los profesionales encuestados; 21,4% se actualizaron por última vez en el transcurso de 6 meses a 1 año, 16,7% en el último mes y 17,5% hace más de un año. Se evaluó el conocimiento sobre las definiciones de los siguientes términos: probióticos, prebióticos, sinbióticos y postbióticos; observando que el concepto “probiótico” fue correctamente identificado por sólo 71,4% de los participantes; 54,7% conoce la definición de “prebióticos” y “postbióticos” respectivamente y 53,9% la de “sinbiótico”.

En referencia a la seguridad de los probióticos, 118 profesionales (93,7%) consideran que estos son seguros; mientras que el 3,2% desconoce su seguridad. La figura 2 hace referencia a los riesgos relacionados al uso de probióticos, demostrando que el más identificado es bacteriemia/fungemia.

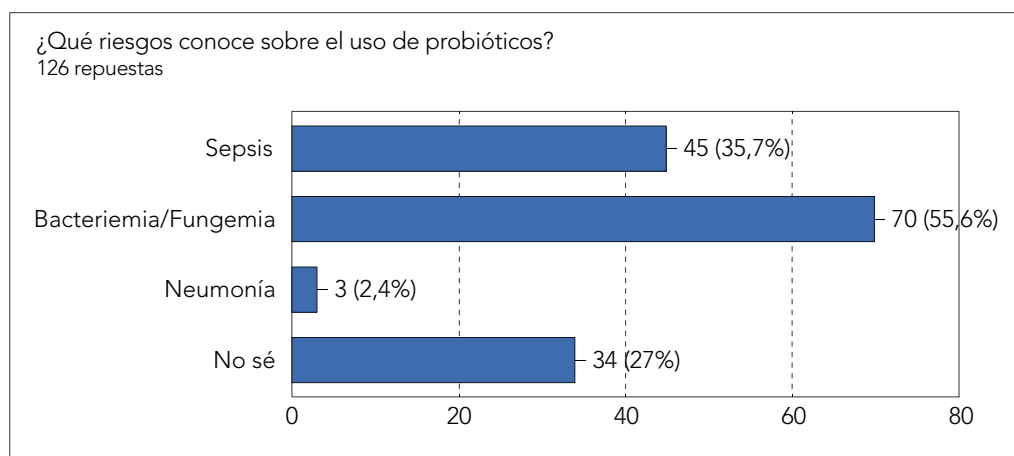


Figura 2. Conocimiento de riesgos con uso de probióticos.

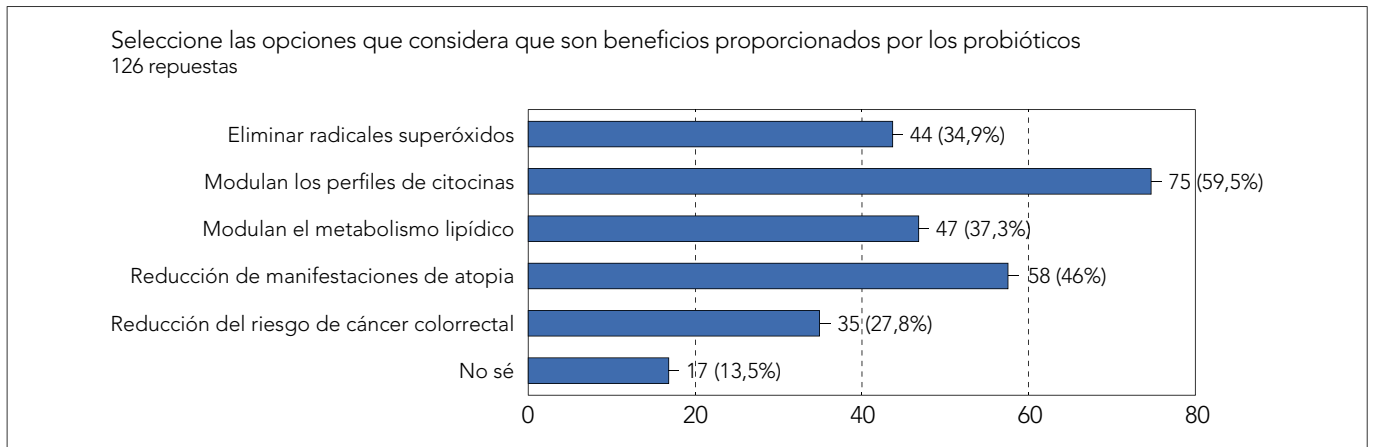


Figura 3. Consideración sobre los beneficios de los probióticos.

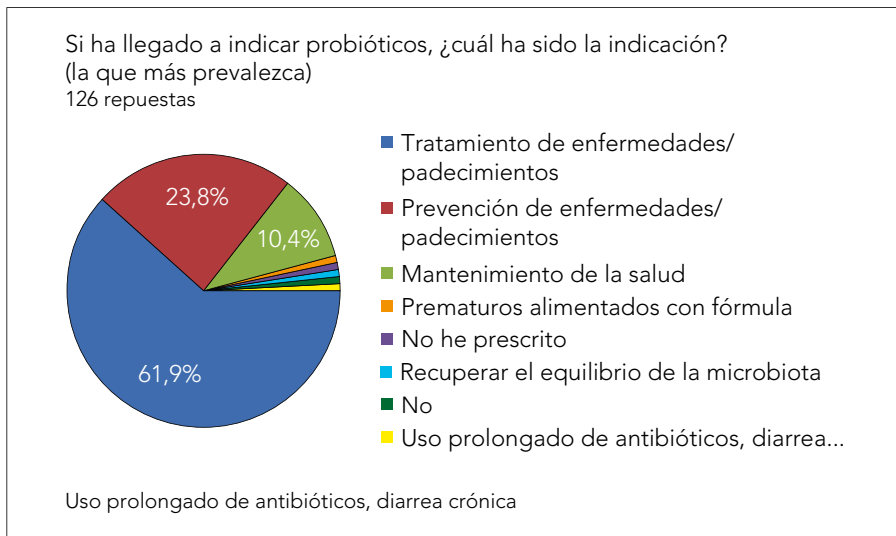


Figura 4. Principales indicaciones para el uso de probióticos.

El 60,3% de los profesionales de la salud que participaron identificó relación entre el inmunocompromiso, la prematuridad y pacientes oncológicos con el potencial riesgo de septicemia asociado al uso de probióticos; mientras que el 8,7% refirió desconocimiento sobre lo previamente descrito. En casos de pancreatitis grave, el 30,2% negó la recomendación del uso de probióticos en dicha patología.

Existen varias características sobre las que se puede considerar la prescripción de probióticos; de estas, la más elegida por los participantes es la especificidad de la cepa para el síntoma y/o enfermedad (70,6%); entre otras se encuentran disponibilidad y precio accesible (19%), contenido de mayor variedad de cepas (7,9%) y el porcentaje restando con desconocimiento. El porcentaje con el que se identificaron algunos de los múltiples beneficios de los probióticos se muestra en la figura 3, observando también

que el 13,5% tiene desconocimiento sobre su utilidad. La figura 4 expone las indicaciones por las cuales los profesionales han prescrito probióticos, siendo principalmente para el tratamiento de enfermedades/padecimientos; el 10,4% ha sido para el mantenimiento de la salud; mientras que las opciones restantes fueron seleccionadas por el 0,8% respectivamente. Los casos para los cuales los probióticos se han recomendado principalmente son: diarrea asociada a antibióticos y tratamiento de gastroenteritis aguda. La cepa más utilizada para prevención de la diarrea nosocomial y diarrea asociada al uso de antibióticos es *Saccharomyces boulardii* en un 32,5% y 35,7% respectivamente; para el manejo de diarrea aguda, *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG en un 30,2%. La duración recomendada para el tratamiento de gastroenteritis aguda fue señalada en mayor porcentaje de 7 a 14 días por el 36,5%.

En los últimos 3 meses, sólo 15 de 126 participantes (11,9%) refirió haber prescrito algún postbiótico; se solicitó que en caso afirmativo se indicara cual, revelando entre las respuestas cepas probióticas tales como *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri* y *Bacillus clausii*; o bien, marcas comerciales de éstas, o que demuestra un desconocimiento sobre el concepto.

Discusión

Existe un mercado creciente sobre el uso de los bióticos a nivel mundial, pero sobre todo en la región de Latinoamérica. En México el mercado ha ido ganando mucho terreno, pero poco se sabe sobre el nivel de conocimiento para la prescripción de los probióticos en nuestro medio. Derivado de nuestro estudio se pudo ver que la recomendación de probióticos es frecuente, sin embargo, se tiene un conocimiento regular sobre su uso, a pesar de que se refiere que más de la mitad de los participantes se actualizaron en el tema de probióticos durante el último año. Esto es concordante con otros estudios en otras regiones del mundo. Un estudio donde se encuestaron a 1.066 profesionales de la salud se reportó que el conocimiento y las actitudes de dichos profesionales estaban en un nivel medio de conocimiento para los probióticos⁽³⁾.

A pesar de más de dos décadas de divulgación en el área de los bióticos, específicamente de los probióticos, aún hay mucha confusión con la terminología. Con base en los resultados, se observó que no están del todo claras las definiciones entre probióticos, prebióticos, sinbióticos y postbióticos. Los probióticos se definen como “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para su salud”⁽¹⁾ y solo el 71,4% de los participantes conoce su correcta definición. Un estudio similar aplicado en médicos pediatras de Arabia Saudita, mostró que solo el 57,7% conocía la definición de probiótico⁽⁴⁾.

Otro aspecto fundamental sobre el conocimiento de los probióticos es lo concerniente a la seguridad de los mismos y que es ampliamente estudiada y reconocida⁽¹⁾. Sobre los riesgos relacionados al uso de probióticos, está descrito que estos se han asociado a septicemia, así como bacteriemia/fungemia particularmente por uso de *S. boulardii*⁽⁵⁾, teniendo sobre esto conocimiento gran mayoría de los participantes de nuestro estudio; sin embargo, erróneamente el 2,4% de los participantes respondió neumonía como riesgo asociado al uso de probióticos, estando descrito que, por el contrario, ciertas cepas probióticas y algunos sinbióticos pueden reducir la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica⁽⁶⁾. Una buena proporción de los encuestados reconoció que en ciertos casos de inmunocompromiso, prematuridad y pacientes oncológicos se relacionan con potencial riesgo de septicemia asociada al uso de probióticos. Únicamente una tercera parte tuvo conocimiento referente a que en pacientes con pancreatitis grave no se debe hacer uso de probióticos

puesto que está descrito que su uso aumenta la translocación bacteriana. Un estudio realizado por Williams *et al.*, encontró que todos los médicos consideraron que los probióticos son seguros en la mayoría de los pacientes⁽⁷⁾.

De entre las características más importantes para considerar la prescripción de probióticos, la mayoría de los participantes coincidió con la especificidad de la cepa para el síntoma y/o enfermedad, concordante con las publicaciones que hacen referencia a la importancia de vincular los beneficios a cepas específicas. Sabemos que son múltiples los beneficios proporcionados por los probióticos; sin embargo, en las encuestas realizadas se demostró que se conocen unos más que otros, predominando entre las respuestas el hecho de que los probióticos modulan los perfiles de citocinas, que es solo uno de los beneficios inmunológicos, existiendo también beneficios no inmunológicos además de efectos esperables tales como metabólicos (modulan el metabolismo lipídico), protectores (reducción de las manifestaciones de atopia) y tróficos (reducción del riesgo de cáncer colorrectal)⁽⁸⁾, mismos que también se encontraban dentro de las opciones de la encuesta.

En el presente estudio, la principal indicación sobre la cual los encuestados han llegado a prescribir probióticos ha sido para el tratamiento de enfermedades o padecimientos, eligiendo entre otras opciones la recuperación del equilibrio de la microbiota o el uso prolongado de antibióticos también descritos como parte de sus indicaciones. De manera similar, en el estudio realizado por Hasosah *et al.*, la mayoría de los participantes informó que el uso de probióticos era dirigido a mejorar la digestión y la inmunidad Gastrointestinal⁽⁴⁾, sugiriendo que las indicaciones más comunes han sido para la prevención y tratamiento de la diarrea asociada al uso de antibiótico^(4,7). De acuerdo a las Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología, sabemos que son múltiples los trastornos para los cuales existe evidencia a favor de los probióticos en población pediátrica; entre sus indicaciones con base en la especificidad de la cepa, están señalados para tratamiento de la gastroenteritis aguda, prevención de diarrea asociada a antibióticos, prevención de diarrea nosocomial, prevención de enterocolitis necrosante, prevención y tratamiento del cólico en el lactante y trastornos gastrointestinales funcionales o trastornos de la interacción intestino cerebro, como se conocen actualmente⁽¹⁾. De todos los anteriores, los participantes encuestados en su mayoría recomiendan los probióticos para prevención de la diarrea asociada al uso de antibióticos y tratamiento de la gastroenteritis aguda. Está descrito que una de las cepas probióticas indicada para la prevención de la diarrea nosocomial es *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG en dosis de 10^{10} - 10^{11} UFC dos veces al día, respondiendo correctamente sólo el 31%. Por otro lado, para prevención de diarrea asociada al uso de antibióticos, la ESPGHAN recomienda sólo dos cepas probióticas, LGG a dosis de $1-2 \times 10^{10}$ UFC o *Saccharomyces boulardii* 250 a

500 mg, acertando un 57,9% de los encuestados. De igual manera, como parte del manejo de la diarrea aguda el 58% respondió correctamente al uso de las dos cepas probióticas mencionadas anteriormente. Con base en las guías de la Organización Mundial de Gastroenterología, la duración recomendada con probióticos para el tratamiento de la gastroenteritis aguda es de 5 a 7 días, teniendo noción de esta recomendación sólo 30,2% de los participantes. En el estudio realizado por Hasosah *et al.*, se informó que el probiótico más común utilizado por los participantes es *Lactobacillus acidophilus* en un 63,3%; sin embargo, en dicho estudio no se especifica para cual patología en particular⁽⁴⁾. Por otra parte, en un estudio realizado por Draper *et al.*, se demostró que *Lactocaseibacillus GG* a menudo era prescrito para la salud intestinal en general⁽⁹⁾.

Los postbióticos son una preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confieren un beneficio para la salud del huésped⁽⁴⁾; sin embargo, aún no han sido tan reconocidos tanto como los probióticos. A pesar de que 11,9% de los encuestados respondió sí haberlos prescrito en los últimos 3 meses, las respuestas escritas por los mismos participantes fueron ejemplos de probióticos tanto cepas como marcas comerciales, tomando en cuenta que no son sinónimos, sino más bien productos derivados de los probióticos. A razón del presente estudio, metaanálisis existentes enfatizan la importancia de que los profesionales de la salud cuenten con los conocimientos y actualización en el tema de probióticos, ya que lo anterior conduce a una mayor confianza prescriptiva⁽¹⁰⁾.

Conclusión

La prescripción de probióticos es frecuente por parte de los profesionales de la salud del hospital; dicho estudio proporciona información sobre el conocimiento, práctica y recomendaciones con respecto a su prescripción y patrón de uso. La identificación de las deficiencias en los conceptos definidos, así como el adecuado conocimiento de las indicaciones, riesgos, duración de tratamiento y cepas probióticas, pueden ser de utilidad para formular políticas enfocadas al desarrollo de materiales educativos tanto para pediatras como

licenciados en nutrición. En el presente estudio se reconoce que los patrones de uso no se correlacionan del todo con las recomendaciones publicadas para el uso de probióticos basados en la evidencia científica, encontrando algunas inconsistencias principalmente respecto a la selección de cepas probióticas y a la duración del tratamiento en padecimientos específicos; esto es de particular importancia puesto que se disponen de nuevas investigaciones clínicas sobre la eficacia de los probióticos, por lo que los pacientes se verán beneficiados de la implementación efectiva de buenas prácticas.

Bibliografía

1. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. World Gastroenterology Organisation. 2023. [Consultado 31 agosto 2023]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics>
2. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. e 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.
3. Fijan S, Frauwallner A, Varga L, Langerholc T, Rogelj I, Lorber M, et al. Health professionals' knowledge of probiotics: An international survey. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16(17): 3128.
4. Hasosah M, Qurashi M, Balkhair A, Alzahrani Z, Alabbasi A, Alzahrani M, et al. Knowledge, attitudes, and understanding of probiotics among pediatricians in different regions of Saudi Arabia. BMC Med Educ. 2021; 21(1): 68.
5. Hernández A, Coronel C, Gil JM. Novedades en probióticos: evidencias, indicaciones y seguridad. Pediatr Integral. 2020; XXIV(3): 151-65.
6. Oliveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. Endocrinol Nutr. 2016; 63(9): 482-94.
7. Williams MD, Ha CY, Ciorba MA. Probiotics as therapy in gastroenterology: a study of physician opinions and recommendations. J Clin Gastroenterol. 2010; 44(9): 631-6.
8. Hachimura S, Totsuka M, Hosono A. Immunomodulation by food: impact on gut immunity and immune cell function. Biosci Biotechnol Biochem. 2018; 82: 584-99.
9. Draper K, Ley C, Parsonnet J. Probiotic guidelines and physician practice: a cross-sectional survey and overview of the literature. Benef Microbes. 2017; 8(4): 507-19.
10. Rondanelli M, Faliva MA, Perna S. Uso de probióticos en la práctica clínica: ¿dónde estamos ahora? Una revisión de los metanálisis existentes. Microb Intestin. 2017; 8(6): 521-43.

Los cambios en la nomenclatura taxonómica: irritantes pero reveladores

Evaristo Suárez

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

Correspondencia: evaristo@uniovi.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):213-219

La taxonomía microbiana y su evolución

La clasificación de los microorganismos está experimentando una enorme revolución en los últimos años debido a la plétora de datos proporcionados por la secuenciación de genomas (Hugenholtz *et al.*, 2021). Así, se ha observado que unidades taxonómicas (UT), bien definidas hasta ahora, muestran menor relación a nivel genético de lo que se presumía a juzgar por sus propiedades fenotípicas (los casos de los antiguos géneros *Bacillus* y *Lactobacillus* son paradigmáticos al respecto). Por otra parte, está evidenciándose que la diversidad en ambientes complejos (suelo, microbiota intestinal) incluye una mayoría de microorganismos que aún no sabemos cómo cultivar (lo que veda su caracterización fenotípica) pero cuyos genomas están ahí y reclaman ser integrados en los sistemas de clasificación filogenética hoy predominantes (Goker *et al.*, 2022; Oren, 2023). De hecho, la inundación de nuevos microorganismos que se prevé se descubrirán en el futuro próximo ha dado lugar al diseño de un sistema automático de nomenclatura que permita mantener los principios del sistema binomial creado por Linneo en el siglo XVIII (Pallen *et al.*, 2021).

Esto, unido a la conmemoración del 75 aniversario del lanzamiento del primer código internacional de nomenclatura bacteriana (Buchanan *et al.*, 1948), del lanzamiento en 2023 de su quinta revisión (Oren *et al.*, 2023) y, sobre todo, la petición de los editores de esta revista, me ha llevado a escribir esta pequeña revisión sobre los cambios taxonómicos recientes de algunas de las bacterias que forman parte de la microbiota humana y de los vertebrados.

Pero empecemos por el principio, ¿Qué es y cómo ha evolucionado la taxonomía microbiana hasta el momento actual? Una definición podría ser: La parte de la Biología que establece la nomenclatura de los microorganismos y los clasifica jerárquicamente en función de su relación, de manera que los estratos superiores incluyen a los inferiores y reflejan parentescos más alejados. El primer intento significativo de elaborar una clasificación jerárquica de los microorganismos ve la luz en 1923, con la publicación del manual Bergey de Bacteriología Determinativa. En él aparecen los términos, clasificados de más a menos inclusivos, Clase, Orden, Familia, Tribu, Género y Especie. Los parámetros analizados son, principalmente, la morfología, las condiciones de cultivo y el potencial patogénico. Esta clasificación tenía un objetivo principalmente sanitario y daba un protagonismo especial a la inocuidad o no de los organismos, siendo proclive, además, a la subjetividad a la hora de evaluar la importancia relativa de las características que se analizaban (Hugenholtz *et al.*, 2021). Por eso, surge la taxonomía numérica, con la que se pretende obtener todos los datos posibles de cada aislado y darles a todos el mismo valor (Sneath & Sokal, 1962). Inicialmente, se pensaba que las características fenotípicas revelarían la línea evolutiva de los microorganismos, pero pronto se vio que existía un flujo no despreciable de genes y, por tanto, de las propiedades que codificaban, que se transmitían horizontalmente e incluso entre organismos no relacionados. Esto, sumado a la evolución convergente de organismos que, sin estar emparentados, compartían un mismo hábitat, hizo que las primeras clasificaciones filo-

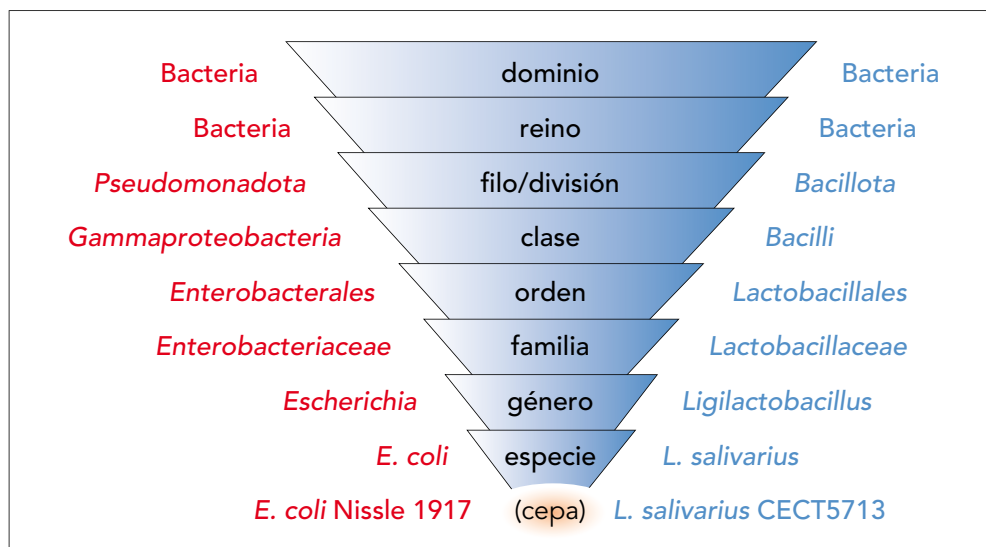


Figura 1. Esquema de los rangos taxonómicos, con el que se pretende indicar que cada uno contiene a los inferiores y es contenido por los superiores a él. Se muestran ejemplos de la clasificación de dos bacterias usadas como probióticos.

genéticas hubieran de esperar al análisis de macromoléculas propuesto por Zuckerkandl & Pauling (1965) y a la acuñación del término relojes moleculares. Y aquí surge la idea genial de analizar las variaciones de la secuencia de los ARNs ribosómicos, especialmente los correspondientes a la subunidad menor, que concluye con la idea de la escisión de los organismos procarióticos en dos grandes grupos, Bacteria y Archaea (Woese & Fox, 1977), que presumiblemente divergieron muy tempranamente y, desde luego, antes de la aparición de las células eucarióticas, que son, en realidad, el fruto de la simbiosis mutualista entre organismos de aquellas divisiones primigenias. La aplicación de “cebadores universales” del ARN 16S a muestras ambientales, mostró que existía una riqueza microbiana en las muestras mucho mayor de lo que reflejaban los aislamientos, dando lugar al concepto de “microbiota no cultivable” (Rappe & Giovannoni, 2003). Este cambio sustancial en la taxonomía, desde la consideración de las propiedades fenotípicas al análisis de la secuencia de los ácidos nucleicos, es decir, la filogenia microbiana, tuvo su primera plasmación en la segunda edición del Manual Bergey de Bacteriología Sistemática. El siguiente capítulo de esta historia es consecuencia del avance de las técnicas de secuenciación y análisis de ADN, que han permitido comparar genomas completos y obtener así una visión más holística de las líneas de descendencia microbiana y de las incorporaciones horizontales de determinantes genéticos promovidos por la selección natural como elementos clave de la colonización de nuevos ambientes (Parks *et al.*, 2018; Popa & Dagan, 2011). El uso de técnicas como la identidad nucleotídica promedio (Average Nucleotide Identity) ha permitido ampliar el conocimiento de la microbiota no cultivable, que puede llegar a representar hasta el 85% de la comunidad en estudio y ha mostrado las limitaciones del análisis del ADN codificante del ARNr 16S, de manera que

este último parámetro se reserva para las clasificaciones de género y superiores pero no para la separación de las especies, que se ha consensado en ANIs menores del 95% (Jain *et al.*, 2018; Parks *et al.*, 2020). La evidencia de que existe una mayoría de microorganismos en los ambientes naturales que no podemos cultivar aún, pero si detectar a través de sus genomas, plantea un problema para su clasificación taxonómica, la cual se basa en el análisis de aislados y su comparación con una “cepa tipo”. Por ello, las especies que se proponen y que solo conocemos por su identidad genética reciben el epíteto de “*candidatus*” (Oren & Goker, 2023) y no se incluyen en la “List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature” (LPSN) (bacterio.net) que es una especie de “libro de la fama” que incluye a todas las especies aprobadas por el International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology (Parte *et al.*, 2020). Este “conservadurismo” del Comité Internacional de la Sistemática Procariótica (ICSP) queda también reflejado en el hecho de que la adopción oficial del estrato Filo, superior al de Clase, se adoptó en 2021 (Oren & Garrity, 2021) y en que los de Reino y Dominio lo fueron en 2023 (Goker & Oren, 2023) ¡a pesar de que ambos términos aparecen en el título del artículo de Woese y Fox (1977) que describe por primera vez las diferencias fundamentales entre los grupos de organismos procarióticos! Una alternativa, posiblemente más accesible que la página bacterio.net, para conocer la posición taxonómica de cualquier organismo, sería <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>, mantenida por el National Center for Biotechnology Information (NCBI).

En la figura 1 se presenta un esquema del ordenamiento taxonómico de dos especies bacterianas que se ponen como ejemplo. En dicho esquema el estrato inferior es el de cepa, que no tiene reconocimiento taxonómico oficial pero que es universalmente aceptado para diferenciar a organismos que,

Tabla 1. Nomenclatura “clásica” (por orden alfabético) y actualizada en los últimos años de rangos taxonómicos correspondientes a bacterias de la microbiota autóctona humana.

Filo “clásico”	Nueva nomenclatura	Referencias
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinomycetota</i>	
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidota</i>	
<i>Firmicutes</i>	<i>Bacillota</i>	Oren & Garrity, 2021
<i>Proteobacteria</i>	<i>Pseudomonadota</i>	
<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Verrucomicrobiota</i>	
Género y especie “clásicos”	Nueva nomenclatura	Referencias
<i>Atopobium vaginae</i>	<i>Fannyhessea vaginae</i>	Nouioui <i>et al.</i> , 2018
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridioides difficile</i>	Lawson <i>et al.</i> , 2016
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lacticaseibacillus casei</i>	
<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	
<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Lacticaseibacillus paracasei</i>	
<i>Lactobacillus pentosus</i>	<i>Lactiplantibacillus pentosus</i>	Zheng <i>et al.</i> , 2020
<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i>	
<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Limosilactobacillus reuteri</i>	
<i>Lactobacillus salivarius</i>	<i>Ligilactobacillus salivarius</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Cutibacterium acnes</i>	Scholz & Kilian, 2016

siendo genéticamente similares, presentan algunas peculiaridades que los individualizan y que, en el caso de los organismos utilizados como probióticos, pueden ser determinantes a la hora de definir sus capacidades terapéuticas.

Por último, la nomenclatura de todos los grupos de organismos, desde los Dominios a las Especies, se formula en latín o griego clásico, es decir, un idioma diferente al del resto del texto del que forma parte; por eso, ha de escribirse en letra cursiva o subrayarse en el caso de los manuscritos.

La mayor capacidad de discriminación aportada por el análisis de genomas completos respecto a metodologías anteriores, ha provocado una enorme diversificación de géneros y especies, pero, curiosamente, alguna convergencia de familias, en aquellos grupos en los que se ha llevado a cabo el análisis pertinente. Esta revisión trata, precisamente, de los cambios derivados del análisis de secuencia de genomas completos en aquellos procariontes que forman parte de la microbiota autóctona de los vertebrados y/o se utilizan como organismos probióticos (Tabla 1).

La nomenclatura de los filios

Como ya se indicó, la asunción oficial de la categoría de Filio, como superior a la de Clase, por el ICSP es reciente (Oren & Garrity, 2021). En dicha comunicación se recono-

cen 42 filios de procariontes, que englobarían a la totalidad de bacterias y arqueas que, habiendo sido aisladas y caracterizadas, han recibido el visto bueno para figurar en la LPSN. También se dan las normas que deben regir la nomenclatura de los Filios, que son fundamentalmente dos:

- La raíz del nombre debe proceder de la denominación de uno de los géneros que pertenecen al filio en cuestión y
- La terminación del nombre de todos ellos debe llevar el sufijo –ota.

La microbiota autóctona incluye microorganismos procariontes pertenecientes a seis Filios principales, aunque se han citado otros muchos cuya presencia es esporádica, muy minoritaria y/o inconsistente dentro de una misma localización. Las denominaciones de estos seis filios sería la siguiente:

Actinomycetota

Previamente conocido como Filio *Actinomyces*; comprende bacterias con pared típica de Gram positivas, que presentan un porcentaje elevado (habitualmente >50%) de G + C en su genoma (Goodfellow, 2012). Su género tipo es *Actinomyces* Harz 1877, e incluye a varios géneros y especies que forman parte importante de la microbiota autóctona como *Bifidobacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Fannyhessea vaginae* y *Cutibacterium acnes*.

Bacillota

Denominado previamente *Firmicutes*. La raíz ha cambiado para adaptarla a la regla de identidad con la nomenclatura del género adoptado como tipo (*Bacillus* Cohn 1872); agrupa bacterias con estructura de pared Gram positiva, que presentan genomas con porcentajes de C + G, generalmente, inferiores al 50% (Murray, 1984). Se divide en las clases *Bacilli* y *Clostridia* y ambas contienen familias con miembros relevantes de la microbiota autóctona; dentro de la clase *Bacilli* se engloban los órdenes *Bacillales* (familias *Staphylococcaceae* y *Bacillaceae*) y *Lactobacillales*, dentro de esta última tenemos una nueva familia *Lactobacillaceae*, que resulta de la fusión de la familia homónima y la *Leuconostocaceae* y a la que pertenecen los 23 géneros creados recientemente a partir del antiguo género *Lactobacillus* (Zheng *et al.*, 2020). Al orden *Lactobacillales* pertenecen también las familias *Enterococcaceae* y *Streptococcaceae*. La clase *Clostridia* incluye multitud de unidades taxonómicas, siendo los “clostridios” de los antiguos grupos XIV y IV, los que engloban a la mayoría de los componentes de la microbiota autóctona; éstos se han reclasificado en diversas familias, las más importantes de las cuales son: *Lachnospiraceae* (con los géneros *Blautia*, *Coproccoccus*, *Lachnospira* y *Roseburia*, entre otros) y *Ruminococcaceae* (*Faecalibacterium* y *Ruminococcus*). Las familias *Peptococcaceae*, *Eubacteriaceae* y *Peptostreptococcaceae* también pertenecen a la clase *Clostridia*. A esta última familia pertenece *Clostridioides difficile* (Lawson *et al.*, 2016) que puede provocar afecciones oportunistas en casos de alteración grave de la eubiosis intestinal y que, aunque fenotípicamente se parece a los verdaderos *Clostridium* por adaptación al hábitat común del colon, ni siquiera comparte con ellos la familia a la que pertenece.

Bacteroidota

Designado previamente como Filo *Bacteroidetes* (Krieg *et al.*, 2010); comprende bacterias con pared conteniendo lipopolisacárido y que, por tanto, aparecen como Gram negativas; son, habitualmente, anaerobias estrictas o aerotolerantes. Son mayoritarias en la rizosfera y forman parte del bacterioplancton debido a su capacidad de procesar macromoléculas, especialmente glúcidos complejos y, por tanto, son agentes capitales en los ciclos de los elementos. Los géneros *Bacteroides* y *Prevotella* son componentes mayoritarios de la microbiota colónica; a ellos se asocian otros minoritarios como *Alistipes* y *Rikenella*. Parece que la colonización intestinal por especies de *Bacteroides* y *Prevotella* es mutuamente excluyente y depende, en parte, de la ingesta; así, las dietas ricas/pobres en componentes vegetales promueven la dominancia de *Prevotella* spp/ *Bacteroides* spp. respectivamente (Wu *et al.*, 2011).

Euryarchaeota

Es un filo del Reino *Archaea* (Garrity & Holt, 2001) cuyos representantes dentro de la microbiota autóctona

viven en el colon, donde reducen el CO₂ a metano utilizando el hidrógeno que liberan otros componentes de la misma. Son especialmente abundantes en el rumen, siendo las especies predominantes *Methanobrevibacter ruminantium* y *Methanosarcina barkeri*, que es notable por su capacidad para degradar multitud de polisacáridos y otros compuestos carbonados recalcitrantes. La especie predominante en el intestino humano es *Methanobrevibacter smithii*.

Pseudomonadota

Conocido previamente como filo *Proteobacteria*, ha cambiado su raíz para adaptarla al nombre del género tipo (*Pseudomonas* Orla-Jensen 1921). El filo es extraordinariamente diverso y comprende tanto bacterias aerobias como anaerobias e incluso miembros fotoheterótrofos, fotosintéticos y quimioautótrofos (Garrity *et al.*, 2005). Dentro de este grupo encontramos multitud de patógenos; por ejemplo, *Brucella* y *Rickettsia* pertenecen a la clase *Alfaproteobacteria* y *Bordetella* y *Neisseria* son *Betaproteobacterias*, sin embargo, la clase *Gammaproteobacteria* es la más diversa e incluye, entre muchas otras, a las familias *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* y *Vibrionaceae*, la primera de las cuales engloba multitud de organismos de la microbiota colónica (*Escherichia*, *Enterobacter*, etc.) donde son habitualmente inoocuos; ahora bien, si pasan al medio interno, se comportan como patógenos (patobiontes) y son responsables principales de algunas afecciones que pueden ser graves (*E. coli* produce casi el 90% de la infección urinaria y sobre la mitad de las sepsis que ocurren en nuestro medio).

Verrucomicrobiota

Filo de bacterias Gram negativas, cuyo nombre deriva del género *Verrucomicrobium*, el cual contiene una sola especie, *V. spinosum* (Hedlund *et al.*, 1997). Están relacionadas filogenéticamente con *Chlamydiota*. La especie *Akkermansia muciniphila* se encuentra formando parte de la microbiota del colon (Derrien *et al.*, 2004).

Géneros de la microbiota autóctona cuya denominación ha cambiado recientemente

Microbiota de la piel

La piel tiene una superficie muy extensa y, en su mayor parte, es inhóspita para la colonización microbiana. Por ello, alberga una microbiota relativamente sencilla, bien adaptada a sus condiciones, en la que bacterias de los filos *Actinomycetota* (*Cutibacterium acnes* y *Corynebacterium* spp.) y *Bacillota* (*Staphylococcus epidermidis*) constituyen más del 95%. El resto son hongos (*Malassezia*) y artrópodos (ácaros) (Byrd *et al.*, 2018).

El género *Cutibacterium* fue propuesto por Scholz & Kilian (2016) para agrupar a las cepas, previamente clasificadas en el género *Propionibacterium*, cuyo hábitat es la piel humana. La clasificación anterior se basaba en su capacidad

de fermentar ácido láctico con generación de propionato como producto mayoritario y su aglutinación con antisueros dirigidos contra las especies ambientales del género (Moore & Cato, 1963). Sin embargo, la comparación de genomas ha evidenciado que *Propionibacterium* y *Cutibacterium* forman un grupo monofilético, pero que la evolución divergente para adaptarse al hospedador humano ha provocado modificaciones genéticas que justifican la dicotomía. Entre estas tenemos la adquisición de genes para captación del ion ferroso, abundante en el ambiente pero escaso en el organismo humano debido a su quelación con ferritina y transferrina; la utilización de lípidos, abundantes en las zonas sebáceas de la piel, con la presencia de triacilglicerol lipasas y lisofosfolipasas y la pérdida de las rutas de degradación de ramnosa y de fructanos, que no aparecen en la piel pero son abundantes en el medio externo.

Microbiota digestiva

El aparato digestivo alberga la inmensa mayoría de la microbiota autóctona, cuyos miembros están concentrados en ambos extremos, la cavidad orofaríngea y el colon. Los conductos y cavidades intermedias presentan niveles de colonización muy inferiores, debido a los formidables mecanismos antimicrobianos que han desarrollado (presencia de lisozima en las secreciones, acidez estomacal, bilis, enzimas digestivos fabricados por el páncreas y el intestino delgado...) y al tránsito rápido del contenido, que dificulta la adherencia a las mucosas y limita el número de divisiones celulares. En la orofaringe predominan las bacterias del género *Streptococcus*, que pueden representar entre el 10 y el 20% de toda la microbiota, seguido por *Actinomyces*, *Neisseria*, *Corynebacterium* y otras UT (Palmer, 2014). En el intestino grueso predominan diversos representantes de los filos *Bacillota* y *Bacteroidota*, especialmente los ya enumerados anteriormente de la clase *Clostridia* en el primer caso y los de los géneros *Bacteroides*/*Prevotella* en el segundo que, en total, constituyen al menos el 80% de toda la microbiota colónica. A estos se agregan representantes de *Actinomycetota*, especialmente del género *Bifidobacterium* (10% del total) y diversas *Pseudomonadota*, *Verrucomicrobiota* y las arqueas metanogénicas, con menos del 3% en cada caso. Como ya dijimos, en las porciones intermedias del aparato digestivo la concentración de microorganismos es mucho más baja, pero no inexistente y está dominada por lactobacilos y estreptococos, que son organismos acidófilos (aparecen incluso en el estómago, aunque en baja concentración) forman glicocálices muy adherentes, presentan rutas de destoxificación de la bilis y, al ser aerotolerantes, aprovechan las condiciones de microaerofilia de dicho ambiente que, a la vez, impide la invasión por la multitud de anaerobios estrictos que pueblan el intestino grueso.

Como ya se indicó, Zheng *et al.* (2020) publicaron una revisión de la taxonomía de los componentes de las familias

Lactobacillaceae y *Leuconostocaceae*, basada en la comparación de secuencias genómicas y en criterios fisiológicos y ecológicos. Como consecuencia, propusieron la fusión de ambas en una nueva familia *Lactobacillaceae*. Proponen también una subdivisión (sin carácter taxonómico oficial) en organismos homofermentadores y heterofermentadores porque forman líneas filogenéticas divergentes. Los primeros, que incluyen a los antiguos lactobacilos homofermentadores estrictos y a los heterofermentadores facultativos, poseen la ruta de Embden-Meyerho para la degradación de hexosas a ácido pirúvico, mientras que los segundos las degradan por la vía de la fosfoctolasa y originan una mezcla de ácido pirúvico, acetil fosfato y CO₂. Por último, propusieron la expansión del género *Lactobacillus* a 25 nuevos géneros, algunos de los cuales forman parte de la microbiota digestiva o vaginal o bien son transeúntes frecuentes del tracto entérico porque forman parte de la microbiota de diversos alimentos. En la mayoría de los casos han buscado nombres genéricos que empiezan por “L” y se ha conservado el nombre específico previo, de manera que la denominación abreviada no difiera de la clásica, usada anteriormente para referirse a esos organismos.

Dentro de las bacterias del ácido láctico que forman parte de la microbiota digestiva tenemos dos géneros principales: *Limosilactobacillus* (heterofermentadores) y *Ligilactobacillus* (homofermentadores). La raíz del nombre de los primeros “*Limosi*” proviene de “*limosus*” y pretende indicar que son bacterias que forman colonias mucosas, especialmente desarrolladas en medios con sacarosa, indicativas de la producción de glicocálices prominentes de naturaleza polisacarídica, que les permiten generar biopelículas muy adherentes a la mucosa subyacente. Entre las especies más conocidas de este género que colonizan el tracto entérico humano tenemos a *L. reuteri* y *L. fermentum*, mientras que estos, más *L. gastricus*, *L. mucosae* y *L. oris*, establecerían relaciones mutualistas con diversos animales de granja.

La raíz “Ligi” del nombre del segundo género proviene de “ligare” y designa a organismos que viven en armonía con su hospedador y que, muchas veces, se asocian a *Limosilactobacillus* para dar biofilms mixtos (Line *tal.*, 2018). Un miembro notable de la microbiota digestiva humana, perteneciente al género *Ligilactobacillus*, sería *L. salivarius*, que también coloniza el intestino de otros muchos animales, como lo hacen *L. agilis*, notable por presentar flagelación peritrica y ser, así, uno de los pocos miembros móviles de la familia y *L. ruminis*, universal en el rumen y que se ha diferenciado en distintas subespecies para adaptarse al ambiente de la cámara de cada hospedador.

En los consorcios de *Limosi* y *Ligilactobacillus* suelen integrarse también miembros del nuevo género *Lactobacillus* que, como los anteriores, tienen una fuerte dependencia de sus animales hospedadores (Lin *et al.*, 2018). Entre los colonizadores intestinales humanos tenemos a *L. gasseri* y entre los

que asientan en otros animales destacan *L. delbrueckii*, cuya dependencia y capacidad de metabolizar la lactosa hacen que sea muy abundante en el intestino de los lechones, *L. amylovorus*, cuya amilasa le resulta muy útil para colonizar el intestino de los cerdos adultos, *L. gallinarum* y *L. helveticus* que colonizan el intestino de diversas aves, e incluso un montón de otras especies adaptadas al tubo digestivo de insectos, especialmente himenópteros, como *L. apis* y *L. bombycolus*, predominantes en abejas y abejorros respectivamente.

A todas estas especies indígenas de las mucosas, se añaden otra serie de lactobacilos que proliferan en el ambiente, donde colonizan la superficie de las plantas y que pueden ser ingeridos al consumirlas en fresco o bien como resultado de su actividad capital en la producción de alimentos fermentados. Esta exposición constante a ellos hace que, aunque probablemente no se establecen sobre las mucosas, se les encuentre consistentemente en las heces; ha de tenerse en cuenta que son bacterias muy robustas, adaptadas a las condiciones cambiantes del medio externo. Por todo ello, se dice que son organismos con un estilo de vida “nómada”. Los géneros más importantes serían *Lactocaseibacillus* y *Lactiplantibacillus*, ambos organismos homofermentadores. El primero deriva su nombre “*casei*” de “*caseus*”, queso en latín, para reflejar su presencia constante en productos lácteos fermentados, donde actúan habitualmente como iniciadores secundarios, generadores de sabor. Las especies más conocidas serían *L. casei*, *L. paracasei* y *L. rhamnosus*. Como su nombre indica, las especies de *Lactiplantibacillus* son esenciales en la fabricación de encurtidos, pero también de ensilados. Las especies más conocidas son *L. plantarum* y *L. pentosus*.

Microbiota vaginal humana

La colonización de la cavidad depende de la secreción estrogénica, que controla sus condiciones ambientales de manera significativa. Así, durante la infancia la mucosa está bastante seca y no permite una colonización permanente; aunque aparecen microorganismos, estos son transeúntes procedentes del tracto entérico y la piel. La menarquia promueve el engrosamiento de la pared vaginal y el permeado de un fluido ácido, rico en nutrientes, que favorece el establecimiento de una microbiota dominada por una de cuatro especies del “nuevo” género *Lactobacillus* (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* o *L. gasseri*) homónimo del clásico y que resulta de su subdivisión como se explicó anteriormente. Estas especies definen cuatro de los cinco vaginotipos (Ravel *et al.*, 2011), mientras que el quinto presenta una microbiota abigarrada, mucho más proclive a causar o no impedir la aparición de problemas de etiología infecciosa. La menopausia altera las condiciones vaginales, que pasan a ser semejantes a las de la infancia y provoca una disminución de la colonización a valores inferiores al 1% de los registrados durante el periodo fértil; en aproximadamente el 50% de las mujeres, a pesar

de esta disminución, los lactobacilos siguen predominando, lo que se liga a menor manifestación del síndrome posmenopáusico (Hummelen *et al.*, 2011). Aparte de la microbiota dominante, la vagina alberga otra serie de microorganismos (*Gardnerella* spp., *Mobiluncus* spp., *Fannyhessea vaginae*...) en su mayoría pertenecientes al filo *Actinomycetota*, que son mantenidos a raya por la acidez de la cavidad (pH <4) generada por los lactobacilos a través de la producción de ácido láctico. La descarga menstrual y la deposición de esperma elevan el pH vaginal, lo que es aprovechado por esta microbiota minoritaria para predominar transitoriamente y, en ocasiones, para mantener su prevalencia, con la producción subsiguiente de vaginosis y el incremento de la proclividad a sufrir infecciones desde el exterior.

Los cambios en la nomenclatura de la microbiota vaginal se han centrado en esta microbiota “accesoria” en los últimos tiempos. Así, *Gardnerella vaginalis* comenzó siendo adscrita a los géneros *Haemophilus* y *Corynebacterium*, debido a su morfología y a las peculiaridades de su pared, que no permitían clasificarla como bacteria Gram positiva o Gram negativa (Piot *et al.*, 1980). Posteriormente, se la emplazó en la familia *Bifidobacteriaceae*, tras el análisis del gen de su ARN 16S (Stackebrandt *et al.*, 1997), razón por la que apareció en diversas publicaciones como *Bifidobacterium vaginalis* (Lev-Sagie *et al.*, 2019). Finalmente, el análisis de genomas completos de diversas cepas ha provocado su división en cuatro especies que comparten el mismo hábitat vaginal (Vanechoutte *et al.*, 2019). Por otra parte, la especie *Atopobium vaginae* (Rodríguez Jovita *et al.*, 1999) fue reclasificada como *Fannyhessea vaginae* (Nouioui *et al.*, 2018) dentro de la familia *Atopobiaceae* del filo *Actinomycetota*.

Conclusiones

Una conclusión de este artículo podría ser que la taxonomía microbiana, aunque generalmente denostada por los cambios que introduce en la nomenclatura bien establecida de los microorganismos y la confusión que ello acarrea, es una parte de la Ciencia Biológica extremadamente útil porque nos faculta para ordenar la enorme diversidad microbiana en esquemas coherentes con el devenir evolutivo de las especies y su adaptación a ambientes concretos.

Bibliografía

- Buchanan RE, St John-Brooks R, Breed RS. International bacteriological code of nomenclature. J Bacteriol. 1948; 55: 287-306. doi: 10.1128/jb.55.3.287-306.1948.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. Nat Rev Microbiol. 2018; 16: 143-55. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
- Scholz CFP, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus Propionibacterium to the proposed novel genera Acidipropionibacterium gen. nov., Cutibacterium gen. nov. and Pseudopropionibacterium gen. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2016; 66: 4422-32. doi: 10.1099/ijsem.0.001367.
- Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. Akkermansia muciniphila gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading

- bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004; 54: 1469-76. doi: 10.1099/ijms.0.02873-0.
- Garrity GM, Bell JA, Lilburn T. Phylum XIV. Proteobacteria phyl. nov. In: Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol. 2, 2nd ed. New York: Springer; 2005. p. 1.
 - Garrity GM, Holt JG. Phylum AII. Euryarchaeota phyl. nov. In: Boone DR, Castenholz RW, Garrity GM, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol. 1, 2nd ed. (The Archaea and the deeply branching and phototrophic Bacteria). New York: Springer-Verlag; 2001. p. 211-355.
 - Göker M, Moore ERB, Oren A, Trujillo ME. Status of the SeqCode in the International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2022; 72. doi: 10.1099/ijsem.0.005754.
 - Göker M, Oren A. Proposal to include the categories kingdom and domain in the International Code of Nomenclature of Prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2023; 73. doi: 10.1099/ijsem.0.005650.
 - Goodfellow M. Phylum XXVI. Actinobacteria phyl. nov. En: Goodfellow M, Kämpfer P, Busse H-J, Trujillo ME, Suzuki K-I, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol. 5, 2nd ed. New York: Springer; 2012. p. 33-4.
 - Hugenholtz P, Chuvochina M, Oren A, Parks DH, Soo RM. Prokaryotic taxonomy and nomenclature in the age of big sequence data. *ISME J.* 2021; 15: 1879-92. doi: 10.1038/s41396-021-00941-x.
 - Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, Hammond JA, McMillan A, Vongsa R, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One.* 2011; 6: e26602. doi: 10.1371/journal.pone.0026602.
 - Jain C, Rodriguez-R LM, Phillippy AM, Konstantinidis KT, Aluru S. High throughput ANI analysis of 90K prokaryotic genomes reveals clear species boundaries. *Nat Commun.* 2018; 9: 5114. doi: 10.1038/s41467-018-07641-9.
 - Krieg NR, Ludwig W, Euzéby J, Whitman WB. Phylum XIV. Bacteroidetes phyl. nov. En: Krieg NR, Staley JT, Brown DR, Hedlund BP, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol. 4, 2nd ed. New York: Springer; 2010. p. 25.
 - Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe.* 2016; 40: 95-9. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008.
 - Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med.* 2019; 25: 1500-4. doi: 10.1038/s41591-019-0600-6.
 - Lin XB, Wang T, Stothard P, Corander J, Wang J, Baines JF, et al. The evolution of ecological facilitation within mixed-species biofilms in the mouse gastrointestinal tract. *ISME J.* 2018; 12: 2770-84. doi: 10.1038/s41396-018-0211-0.
 - Moore WE, Cato EP. Validity of *Propionibacterium acnes* (Gilchrist) Douglas and Gunter comb. Nov. *J Bacteriol.* 1963; 85: 870-4. doi: 10.1128/jb.85.4.870-874.1963.
 - Murray RGE. The higher taxa, or, a place for everything...?. En: Krieg NR, Holt JG, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Vol. 1. Baltimore: The Williams & Wilkins Co.; 1984. p. 31-4.
 - Nouioui I, Carro L, García-López M, Meier-Kolthoff JP, Woyke T, Kyrpides NC, et al. Genome-Based Taxonomic Classification of the Phylum Actinobacteria. *Front Microbiol.* 2018 22;9: 2007. doi: 10.3389/fmicb.2018.02007.
 - Oren A. Naming new taxa of prokaryotes in the 21st century. *Can J Microbiol.* 2023; 69: 151-7. doi: 10.1139/cjm-2022-0266.
 - Oren A, Arahal DR, Göker M, Moore ERB, Rossello-Mora R, Sutcliffe IC. International Code of Nomenclature of Prokaryotes. Prokaryotic Code (2022 Revision). *Int J Syst Evol Microbiol.* 2023; 73(5a). doi: 10.1099/ijsem.0.005585.
 - Oren A, Garrity GM. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2021; 71. doi: 10.1099/ijsem.0.005056.
 - Oren A, Göker M. Candidatus List. Lists of names of prokaryotic Candidatus phyla. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2023; 73. doi: 10.1099/ijsem.0.005821.
 - Pallen MJ, Telatin A, Oren A. The Next Million Names for Archaea and Bacteria. *Trends Microbiol.* 2021; 29: 289-98. doi: 10.1016/j.tim.2020.10.009.
 - Palmer RJ Jr. Composition and development of oral bacterial communities. *Periodontol.* 2000. 2014; 64: 20-39. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00453.x.
 - Parks DH, Chuvochina M, Waite DW, Rinke C, Skarshewski A, Chaumeil PA, et al. A standardized bacterial taxonomy based on genome phylogeny substantially revises the tree of life. *Nat Biotechnol.* 2018; 36: 996-1004. doi: 10.1038/nbt.4229.
 - Parks DH, Chuvochina M, Chaumeil PA, Rinke C, Mussig AJ, Hugenholtz P. A complete domain-to-species taxonomy for Bacteria and Archaea. *Nat Biotechnol.* 2020; 38: 1079-86. doi: 10.1038/s41587-020-0501-8.
 - Parte AC, Sardà Carbasse J, Meier-Kolthoff JP, Reimer LC, Göker M. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020;70(11): 5607-12. doi: 10.1099/ijsem.0.004332.
 - Piot P, van Dyck E, Goodfellow M, Falkow S. A taxonomic study of *Gardnerella vaginalis* (*Haemophilus vaginalis*) Gardner and Dukes 1955. *J Gen Microbiol.* 1980; 119: 373-96. doi: 10.1099/00221287-119-2-373.
 - Popa O, Dagan T. Trends and barriers to lateral gene transfer in prokaryotes. *Curr Opin Microbiol.* 2011; 14: 615-23. doi: 10.1016/j.mib.2011.07.027.
 - Rappé MS, Giovannoni SJ. The uncultured microbial majority. *Annu Rev Microbiol.* 2003; 57: 369-94. doi: 10.1146/annurev.micro.57.030502.
 - 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(Suppl 1): 4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
 - Rodriguez Jovita M, Collins MD, Sjöden B, Falsen E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1999; 49: 1573-6. doi: 10.1099/00207713-49-4-1573.
 - Scholz CFP, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016; 66: 4422-32. doi: 10.1099/ijsem.0.001367.090759.
 - Sneath PH, Sokal RR. Numerical taxonomy. *Nature.* 1962; 193: 855-60. doi: 10.1038/193855a0.
 - Stackebrandt E, Rainey FA, Ward-Rainey NL. Proposal for a new hierarchical classification system, Actinobacteria classis nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1997; 47: 479-91. doi.org/10.1099/00207713-47-2-479.
 - Vanechoutte M, Guschin A, Van Simaey L, Gansemans Y, Van Nieuwerburgh F, Cools P. Emended description of *Gardnerella vaginalis* and description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piottii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2019; 69: 679-87. doi: 10.1099/ijsem.0.003200.
 - Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977; 74: 5088-90. doi: 10.1073/pnas.74.11.5088.
 - Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011; 334: 105-8. doi: 10.1126/science.1208344.
 - Zuckerkandl E, Pauling L. Molecules as documents of evolutionary history. *J Theor Biol.* 1965; 8: 357-66. doi: 10.1016/0022-5193(65)90083-4.

Se cumplen 20 años de la publicación científica donde se confirmó que la leche materna no es estéril y contenía bacterias lácticas

Guillermo Álvarez Calatayud

Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP)

Correspondencia: galvarezcalatayud@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):220-222

Hace 20 años que se publicaron dos estudios de investigación realizados por el Departamento de Nutrición y Bromatología de la Universidad Complutense de Madrid donde se confirmaba que las bacterias lácticas presentes en la leche materna tienen un origen endógeno y no son el resultado de la contaminación de la piel del pecho materno.

Los estudios, cuya primera autora fue la doctora Rocío Martín (en la actualidad líder de investigación en la empresa Danone) y liderados por el profesor Juan Miguel Rodríguez, supusieron un hito importante en las investigaciones sobre el microbioma mamario con importantes repercusiones y aplicaciones clínicas en la alimentación y salud del entorno materno-infantil.

El primer estudio (*J Pediatr.* 2003; 143: 754-8, Fig. 1) tenía como objetivo investigar si la leche materna humana contenía bacterias lácticas potencialmente probióticas y, por tanto, si puede considerarse un alimento simbiótico. En él se identificó la presencia de bacterias lácticas en la leche materna de mujeres sanas, evaluándose su afectación en la composición cualitativa y cuantitativa de la microbiota intestinal de los lactantes.

En el año 2003 ya era de sobra conocido que la lactancia materna protegía al recién nacido y los lactantes contra las enfermedades infecciosas. Este efecto beneficioso es debido a numerosos componentes bioactivos de la leche materna,

como las inmunoglobulinas maternas entre una variedad de otros compuestos antimicrobianos. También se sabía que la leche materna contenía sustancias prebióticas, los llamados factores bifidogénicos, hoy conocidos como oligosacáridos de la leche materna (HMOs por sus siglas en inglés de *Human Milk Oligosaccharides*) que podían estimular selectivamente el crecimiento de un número limitado de bacterias beneficiosas en el intestino, concretamente las bifidobacterias. Estas propiedades saludables eran bien apreciadas por los pediatras cuando comparaban a los lactantes amamantados al pecho con los alimentados con fórmulas infantiles estándar.

Por otro lado, la mayoría de los estudios sobre la microbiología de la leche materna se limitaban, principalmente, a los relacionados con casos clínicos de mastitis, patología relativamente frecuente entre las madres lactantes. Sin embargo, sorprendía la falta de investigaciones sobre el aislamiento y análisis de bacterias comensales o probióticas potenciales de la leche de las mujeres sanas a pesar de que los lactantes fueran especialmente susceptibles a las enfermedades infecciosas.

Los autores aislaron bacterias lácticas de la leche, la areola mamaria y la piel del pecho de ocho madres sanas, así como de hisopos orales y heces de sus respectivos bebés amamantados, identificándose mediante técnicas molecula-



Figura 1. *J Pediatr* 2003; 143:754-758.

res independientes del cultivo (PCR cuantitativa y estudios genómicos de secuenciación del ADNr 16S). De este modo, se comprobó que ninguna de las bacterias lácticas aislada de la piel de la mama compartía perfiles microbiológicos con las bacterias lácticas de las otras fuentes (areola mamaria, leche materna, hisopos orales y heces de los lactantes) que sí mostraban perfiles microbianos idénticos, principalmente *Lactobacillus gasseri*, con lo que se podía determinar que la lactancia materna puede desempeñar un papel en la colonización bacteriana del tracto digestivo infantil.

En conclusión, los resultados preliminares de este primer trabajo demostraban que la leche materna contiene una fuente natural de bacterias lácticas para los neonatos y lactantes a través de la lactancia materna, y puede considerarse un alimento simbiótico al contener HMO. Los autores abrían la posibilidad de aislar de la leche materna bacterias con la capacidad de conferir beneficios para la salud materna-infantil como las investigaciones posteriores nos han demostrado.

En el segundo estudio, publicado un año después (*Trends in Food Science and Technology*, 2004; 15: 121-7, Fig. 2), se habla abiertamente de una microbiota en la leche humana

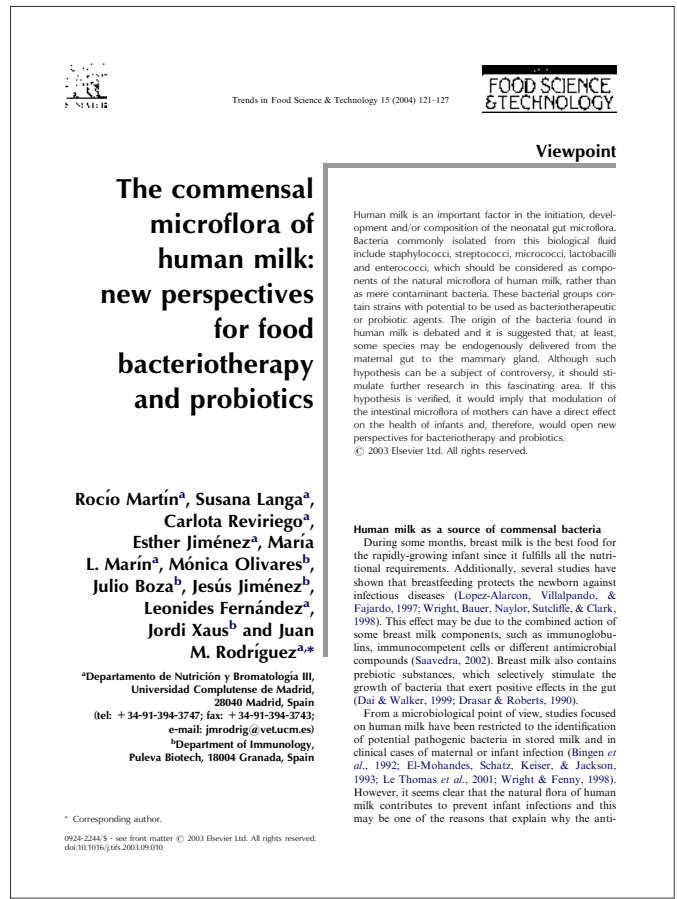


Figura 2. Trends in Food Science and Technology. 2004; 15: 121-7.

y se afirma que en ésta se suelen aislar estafilococos, estreptococos, micrococcos, lactobacilos y enterococos, que deben considerarse componentes de la microbiota natural de la leche humana y no meras bacterias contaminantes. Estos grupos bacterianos contienen cepas que podrían ser utilizadas potencialmente como agentes bacterioterapéuticos o probióticos. No es extraño que la composición bacteriana de la microbiota fecal refleje la composición bacteriana de la leche materna

En ese momento, el origen de las bacterias de la leche humana era objeto de debate y se sugería que, al menos, algunas especies podían llegar de forma endógena desde el del intestino materno a la glándula mamaria. En este trabajo, se sugiere que puede existir un flujo de las bacterias acidolácticas del intestino de mujeres lactantes sanas hacia el intestino de los bebés a través de la lactancia materna. Es lo que conocemos como circulación entromamaria. Esto implicaría que la modulación de la microbiota intestinal de las madres puede tener un efecto directo sobre la salud de los lactantes y, por lo tanto, abriría nuevas perspectivas para la bacterioterapia y los probióticos como se ha podido comprobar en estas dos décadas.



Figura 3. Dra. Rocío Martín.

Sirva esta nota histórica para homenajear al grupo de investigación del Departamento de Nutrición y Bromatología de la Universidad Complutense de Madrid del profesor Juan Miguel Rodríguez por su labor investigadora en el campo de la microbiota mamaria en estos años y, en particular, a la doctora Rocío Martín por sus continuas e innovadores aportaciones científicas en pro de la salud materno-infantil. En la figura 3 aparece en su intervención como ponente invitada a la Conferencia de Inauguración del XIV Workshop de la SEMiPyP celebrado en Pamplona (España) en marzo de 2023.

Bibliografía

1. 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(6): 754-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028.
2. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Olivares M, et al. The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics. *Trends in Food Science and Technology*. 2004; 15: 121-7.

Sensaciones digestivas, microbiota y probióticos

Fernando Azpiroz¹, Francisco Guarner¹, Guillermo Álvarez-Calatayud²

¹Unidad de Investigación de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Vall de Hebrón, Barcelona.

²Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Correspondencia: F. Azpiroz (azpiroz.fernando@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):223-231

Resumen

El aparato digestivo dispone de vías nerviosas aferentes que llegan a la corteza cerebral y generan sensaciones conscientes que influyen en la conducta alimentaria, la sensación de bienestar y el estado de ánimo. Cuando las condiciones no son óptimas pueden generar sensaciones negativas o síntomas que comprometen la calidad de vida aun en ausencia de enfermedad orgánica. Los síntomas digestivos sin causa orgánica se definen como funcionales y son muy frecuentes en la población general, de modo que todo el mundo los puede experimentar de forma ocasional. Entre el 10 y el 20% de la población percibe síntomas digestivos de forma más frecuente o con mayor intensidad, y para estos casos se ha acuñado el término de trastornos funcionales digestivos. Su origen es multifactorial con implicación de factores genéticos y ambientales (dieta, estrés, infecciones y cambios en la microbiota). El ecosistema microbiano del intestino puede contribuir a la generación y modulación de síntomas digestivos funcionales por su influencia sobre la motilidad, inflamación, sensibilidad visceral, fermentación de alimentos, producción y consumo de gas, etc. Desde hace unos años el tratamiento de los síntomas digestivos funcionales incluye el uso de determinados probióticos y prebióticos, que han demostrado seguridad y eficacia en ensayos controlados con placebo, lo que ha abierto nuevas expectativas para alivio de pacientes y familiares.

Palabras clave: Microbiota; eje intestino-cerebro; probióticos; prebióticos; productos lácteos fermentados; síntomas digestivos funcionales.

Sensaciones digestivas

Introducción

El aparato digestivo lleva a cabo la digestión de los alimentos mediante una serie de acciones reflejas adaptadas en su contenido. Para ello, dispone de un sistema de control muy preciso, que, por una parte, le permite detectar, en todo momento, el contenido a lo largo del tubo gastrointestinal y, por otra parte, desencadenar una serie de reflejos coordinados, que controlan la motilidad, la secreción y la absorción y, de esta forma, lleva a cabo la digestión y absorción de los productos de la dieta útiles para el organismo.

Además de los arcos reflejos que controlan una función digestiva, el aparato digestivo dispone de vías nerviosas aferentes, que llegan a la corteza cerebral y pueden generar sensaciones conscientes. La activación de estas vías produce en condiciones normales, sensaciones homeostáticas, tipo saciedad, plenitud o tenesmo rectal, que influyen en la conducta alimentaria y la evacuación rectal. Estas sensaciones tienen además una dimensión hedónica que influye sobre la sensación de bienestar digestivo y el estado de ánimo. Sin embargo, cuando las condiciones no son óptimas, el aparato digestivo puede generar síntomas, comprometiendo la calidad de vida de las personas que padecen estos síntomas.

Síntomas funcionales digestivos

Los síntomas digestivos son muy frecuentes en la población general y de, forma ocasional, más o menos todo el mundo los ha experimentado (Fig. 1). Estudios epidemiológicos mediante entrevistas estructuradas, han determinado

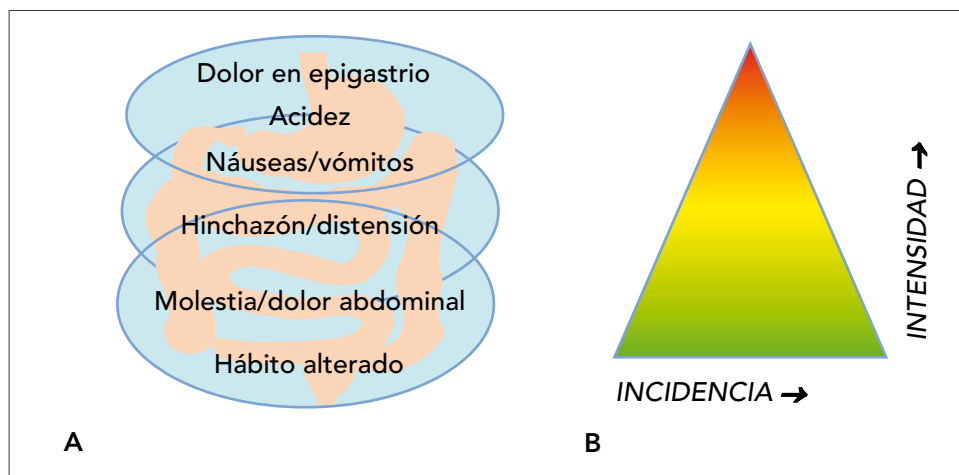


Figura 1. A) Síntomas o molestias abdominales comunes. B) La incidencia de síntomas abdominales es muy amplia abarcando a toda la población general, ya que cualquier persona las puede experimentar ocasionalmente sin que exista una enfermedad orgánica subyacente. Un porcentaje más reducido de la población, entre el 10 y el 20%, presenta síntomas con más intensidad y frecuencia.

que entre el 10 y el 20% de la población percibe síntomas digestivos de forma más o menos regular con disminución de la sensación de bienestar digestivo (Azpiroz *et al.*, 2015; Oka *et al.*, 2020; Black *et al.*, 2020). Una reciente investigación señala que el 22-26% de la población española refiere exceso de gases, el 17% hinchazón y un 10% un tránsito lento (Toluna, 2022). Estos trastornos afectan a todas las edades, incluyendo niños, con mayor incidencia en el sexo femenino.

A pesar de ello, sólo una proporción de estos sujetos acude al médico por diversos motivos: porque los síntomas son más severos, porque les generan preocupación o por las propias características psicosociales de la persona. Estos pacientes suponen aproximadamente la mitad de las consultas de gastroenterología e imponen una tremenda carga socioeconómica, por el consumo de servicios sanitarios. Además, algunos pacientes con síntomas crónicos y severos experimentan una disminución de la calidad de vida, tanto propia como de su entorno familiar que afecta su actividad laboral o escolar según la edad.

Etiopatogenia

En la inmensa mayoría de estos pacientes no se puede detectar una alteración que justifique las manifestaciones clínicas con los métodos diagnósticos convencionales cuyos síntomas se atribuyen a una alteración de la función digestiva. Para estos casos se ha acuñado el término de *trastornos funcionales digestivos* o alteraciones de la función digestiva. Básicamente, estos pacientes tienen un aparato digestivo susceptible, que no tolera estímulos normalmente desapercibidos. Esta labilidad se debe a un aumento de la sensibilidad y/o de los mecanismos reflejos que controlan la función digestiva. Estas alteraciones se pueden detectar de forma experimental en el laboratorio: administrando una comida determinada o un estímulo experimental (por ejemplo, distensión del intestino mediante una sonda con un globo). Se ha observado que los pacientes experimentan sensaciones más intensas, en

forma de síntomas, que los sujetos sanos. No se conoce la causa de esta alteración sensitiva, pero se han descrito una serie de factores predisponentes o desencadenantes (Fig. 2): factores genéticos, factores psicológicos o cognitivos, factores relacionados con procesos infecciosos o alteraciones inmunológicas (Card *et al.*, 2018). Los hábitos de vida, especialmente la dieta y el hábito deposicional, que tienen un papel muy importante. Algunos pacientes atribuyen sus molestias o sensación de hinchazón a un aumento del gas intestinal y esta noción se suele reforzar, porque, además, refieren una dificultad para expulsar gas y alivio de las molestias cuando consiguen evacuarlo. Sin embargo, en estudios específicos no se ha encontrado un aumento real del volumen de gas intestinal; los pacientes tienen una tolerancia disminuida y experimentan síntomas ante contenido de gas normal (Manichanh *et al.*, 2014; Mego *et al.*, 2015).

En los últimos años han surgido una serie de datos muy interesantes, que indican, que la microbiota intestinal puede jugar un papel importante en los síntomas digestivos funcionales. La participación y posibles contribuciones de las comunidades microbianas del intestino en los trastornos funcionales se comenta y discute más adelante en esta revisión.

Cuadro clínico

Los síntomas en estos pacientes pueden ser muy variados, en función de los territorios del tubo digestivo y de las vías nerviosas afectadas (Fig. 1). En algunos pacientes, los síntomas parecen originarse en el tracto digestivo superior, manifestando sensación de reflujo gastroesofágico, ardor, dolor o sensación de plenitud/pesadez en la parte alta del abdomen, saciedad precoz con imposibilidad de acabar una comida normal e incluso náuseas y vómitos. En otros casos los síntomas parecen originarse en territorios más distales del tubo digestivo, manifestando sensación de opresión/pesadez, distensión abdominal o dolor cólico con retortijones y ruidos intestinales (borborigmos). Estas sensaciones pueden

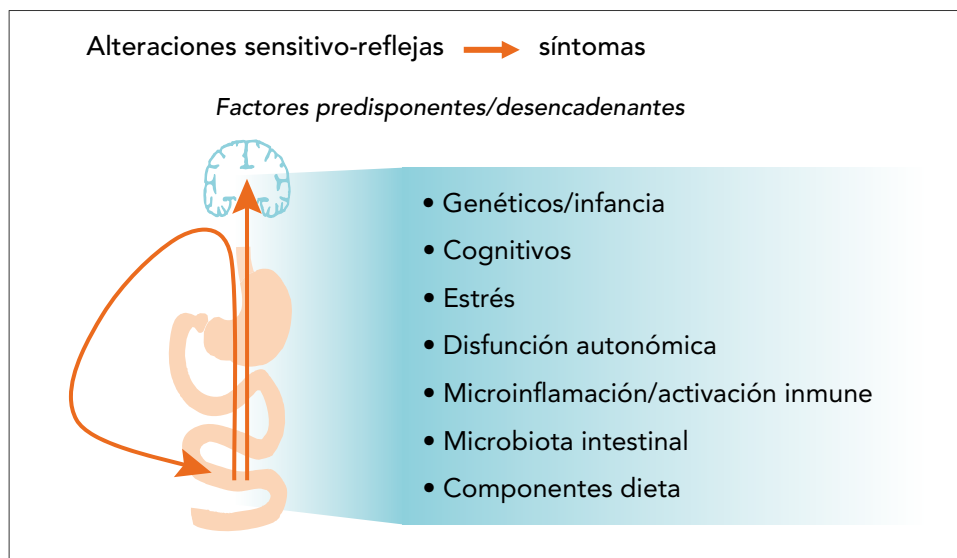


Figura 2. Etiopatogenia de los trastornos digestivos funcionales.

asociarse a alteraciones del hábito deposicional, en forma de estreñimiento, diarrea o alternancia en el tiempo de tránsito intestinal.

La severidad de los síntomas es muy variable de un paciente a otro. Los síntomas se pueden producir en forma de brotes recurrentes o con un curso continuo y el tipo de sintomatología puede cambiar a lo largo del tiempo. En los últimos años se han desarrollado por consenso unos criterios clínicos, que se revisan periódicamente, para clasificar estos trastornos (Drossman y Hasler, 2016).

Diagnóstico

El diagnóstico de las alteraciones funcionales digestivas se basa, principalmente, en estos criterios clínicos. Por ese motivo, es fundamental determinar la presencia de factores predisponentes o desencadenantes, la repercusión de los síntomas en la actividad del paciente, su dieta y el estilo de vida y el hábito deposicional. Las exploraciones complementarias no suelen ser necesarias y sólo deberían realizarse si existen signos de alarma, para descartar que los síntomas se deban a una alteración orgánica, aunque, en ocasiones, éstas pueden asociarse con trastornos funcionales.

Intervenciones relacionadas con las sensaciones digestivas

En este contexto, lo más importante es fomentar en la población general hábitos saludables tendentes a inducir salud y sensación de bienestar digestivo. Las alteraciones funcionales digestivas son de naturaleza benigna y no predisponen a ningún otro tipo de enfermedades, pero disminuyen la calidad de vida, comprometiendo actividades sociales, como las comidas fuera de casa, e incluso afectando el estado anímico de la persona. El manejo de los síntomas depende de su intensidad y repercusión. La mayor parte de los pacientes

presentan síntomas ocasionales de poca intensidad, generalmente relacionados con un factor desencadenante, que el paciente puede identificar, como excesos dietéticos o frecuentemente el estreñimiento. El tratamiento comienza con un diagnóstico y una explicación convincente de la naturaleza de los síntomas, transmitiendo al paciente la idea de que el médico comprende su enfermedad. Conviene aconsejar una regularización de la dieta y de los hábitos de vida, corregir el estreñimiento si está presente y evitar los excesos y el estrés, porque suelen agravar los síntomas. Tradicionalmente se han recomendado dieta alta en residuos o suplementos de fibra, aunque generalmente empeoran los síntomas, sobre todo la distensión abdominal, porque supone una sobrecarga del contenido intestinal que estos pacientes toleran mal. Como explicaremos al final, algunos datos recientes sugieren que los prebióticos (sustancias no absorbibles en el intestino delgado, que favorecen la proliferación de microorganismos beneficiosos en la microbiota intestinal) y probióticos (productos con bacterias vivas con efectos beneficiosos para el organismo) podrían ser efectivos en algunos pacientes.

Los pacientes con un síndrome de intensidad moderada, que suponen la cuarta parte de los casos, pueden requerir tratamiento farmacológico, que se diseñará en función del síntoma predominante. La respuesta inicial al tratamiento suele ser buena, aunque hay que tener en cuenta que el 30-50% de los pacientes mejoran incluso con placebo. Se han probado una serie de tratamientos alternativos, como técnicas de relajación, biorretroalimentación (*biofeedback*), hipnoterapia y psicoterapia, que han demostrado eficacia en algunos grupos de pacientes.

Los pacientes con un síndrome grave suponen menos del 5% de los casos, suelen tener múltiples antecedentes quirúrgicos y pueden requerir atención en centros de referencia. Es importante implicar al propio paciente en el manejo de la

enfermedad y hacerle responsable del tratamiento. Si los síntomas son refractarios, el tratamiento debe ir dirigido a mejorar la calidad de vida más que a curar. Estos pacientes suelen precisar antidepresivos por su efecto analgésico. Además, en este grupo es importante realizar una buena evaluación psiquiátrica e instaurar tratamiento específico en caso necesario.

Microbiota intestinal

Ecosistema intestinal

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

Los seres humanos son colonizados por billones de microbios desde los primeros minutos de vida, y el tracto digestivo distal alberga la gran mayoría de los colonizadores en una biomasa estimada en 400-700 gramos en el individuo adulto (Bendezu *et al.*, 2017). El hospedador proporciona hábitat y nutrientes a los colonizadores, y las comunidades microbianas aportan recursos y funciones útiles para el hospedador (Guarner y Malagelada, 2003). Los estudios experimentales demuestran que la microbiota contribuye a la nutrición del hospedador mediante su actividad digestiva y metabólica (recuperación de energía de sustratos indigeribles, producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), aminoácidos, vitaminas, polifenoles, etc.), y a su desarrollo corporal mediante efectos tróficos sobre la mucosa intestinal, sistema inmunitario local y sistémico, y órganos distantes (hígado, corazón, pulmones, sistema nervioso central). La diversidad de especies en el ecosistema incrementa sus recursos genéticos y facilita la supervivencia de todos.

Se ha investigado la implicación de la microbiota intestinal en la patogenia de los trastornos de funcionales del aparato digestivo. Los datos experimentales son muy llamativos: los ratones *germ-free* tiene alteraciones importantes de la motilidad digestiva, que incluyen enlentecimiento del vaciamiento gástrico y del tránsito por intestino delgado, inercia colónica, y gran distensión de ciego y colon ascendente por acúmulo de residuos. Las comunidades microbianas intervienen en el desarrollo normal de la pared intestinal (inervación, musculación, compartimentos inmunitarios), y por tanto influyen en la función motora, secreciones, sensibilidad visceral, inflamación, etc. Es también conocido que la microbiota juega un papel principal, no solamente en la

generación de gases a partir de residuos no absorbibles, sino también en el consumo y eliminación de gases. Todos estos procesos son mecanismos que de un modo u otro pueden estar implicados en el origen de síntomas digestivos funcionales, y por tanto es razonable pensar que un conocimiento profundo de la estructura y funciones de la microbiota nos permita mejorar el manejo de algunos de estos trastornos.

Funciones digestivas y metabólicas

En condiciones fisiológicas la microbiota intestinal procesa los alimentos vegetales no digeribles para suministrar energía y nutrientes. Se sabe que la celulosa, hemicelulosa, pectinas, ligninas y otros constituyentes de la pared celular en los vegetales son difícilmente digeribles por las secreciones pancreáticas, aun cuando los alimentos estén cocinados, y por tanto los nutrientes contenidos dentro de la célula eluden los procesos digestivos y de absorción en el intestino delgado. No tenemos recursos genéticos ni enzimáticos propios para su adecuada digestión, pero la microbiota del intestino grueso nos proporciona un promedio de 600.000 genes y 20.000 funciones metabólicas que son adicionales a los recursos constitutivos de nuestra especie (Qin *et al.*, 2010). Baste un ejemplo, nuestros genes humanos codifican 97 glucosidasas, las enzimas que hidrolizan enlaces glucosídicos, y solamente 17 de ellas participan en la digestión de alimentos en la luz del tubo digestivo. En cambio, el microbioma de un individuo humano proporciona más de 9.000 glucosidasas y alrededor de 300 polisacaridasas.

Cabe destacar que la dotación de genes y funciones metabólicas de origen microbiano en el intestino distal no es igual en todos los individuos y es susceptible de sufrir variaciones a lo largo de la vida. Los estudios poblacionales han demostrado mayor riqueza de genes y funciones microbianas en poblaciones de estilo de vida tradicional en zonas rurales de África y Sudamérica en comparación con poblaciones urbanas de Norteamérica y Europa. La transmisión vertical de padres a hijos, la dieta habitual y la exposición a fármacos, especialmente antibióticos, tienen un impacto decisivo en la composición y funciones de la microbiota intestinal humana. Las dietas más variadas en alimentos vegetales se asocian a mayor diversidad y riqueza taxonómica y genética, mientras que el consumo reiterado de antibióticos tiende a reducir la diversidad bacteriana con sobrecrecimiento de algunas especies y extinciones de otras.

Microbioma y tolerancia de dietas saludables

Algunos estudios en pacientes con diversas formas de intestino irritable sugieren menos diversidad de especies en el ecosistema intestinal en comparación con individuos controles, tanto en muestras fecales como en la comunidad de bacterias asociadas a la mucosa. Además, la exposición frecuente a antibióticos durante la infancia incrementa el riesgo de padecer trastornos digestivos funcionales en la edad

adulta (Wang *et al.*, 2022). Se ha descrito pérdida de especies fermentadoras y productoras de butirato, lo que sugeriría cierto compromiso de la capacidad para procesar alimentos vegetales (Pozuelo *et al.*, 2015).

Es interesante señalar que la baja diversidad de especies se relaciona con inestabilidad en el ecosistema, que tiene mayor susceptibilidad para cambiar su composición por influencias ambientales, muy especialmente en respuesta a cambios en la dieta. La inestabilidad del ecosistema podría favorecer desequilibrios temporales relacionados con la aparición de síntomas, alteración del tránsito, exceso de gas, inflamación de bajo grado, etc. Se ha detectado en pacientes, pero no en sujetos sanos, que los síntomas inducidos por alimentos fermentables, como hinchazón, distensión y dolor, están relacionados con inestabilidad en la composición de la microbiota intestinal (Manichanh *et al.*, 2014). La dieta rica en vegetales fermentables provoca síntomas abdominales a la vez que genera cambios muy notables en la composición de la microbiota, con grandes variaciones en la abundancia de las especies dominantes. En cambio, las personas con microbiota intestinal más estable toleran mejor la ingesta de vegetales fermentables.

En los pacientes que perciben exceso de flatulencia y acuden por ello a consulta médica se han detectado diversos rasgos de disbiosis. Se ha observado una presencia excesiva de *Bilophila wadsworthia* y además su abundancia se correlaciona positivamente con el volumen de gas intestinal (Manichanh *et al.*, 2014). Esta bacteria es productora de gas sulfhídrico con efectos irritantes sobre la mucosa intestinal. En estudios experimentales y en voluntarios sanos se ha visto que su abundancia se incrementa con dietas ricas en proteínas y grasa animal, pero pobres en vegetales. Es posible que esta bacteria juegue un papel en trastornos funcionales por exceso de gas. Su proliferación podría contrarrestarse con el diseño de probióticos o prebióticos adecuados. Y en este sentido, un estudio controlado en pacientes con síndrome de intestino irritable demostró la capacidad de la leche fermentada con *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CNCM I-2494 para reducir la abundancia de *Bilophila wadsworthia* y mitigar síntomas abdominales (Veiga *et al.*, 2014).

Impacto negativo de las dietas restrictivas

Un enfoque terapéutico frecuente para combatir síntomas digestivos funcionales es evitar los alimentos que contienen oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles, estrategia conocida como dieta baja en FODMAPs. Esta dieta es eficaz para reducir los síntomas, pero no proporciona un alivio permanente, ya que los síntomas suelen ser recurrentes. Además, la dieta baja en FODMAPs priva a los géneros beneficiosos, como *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Lactobacillus* y otros, de los sustratos que consumen y por tanto, su abundancia tiende a declinar.

En un ensayo aleatorizado, paralelo, a doble ciego, se compararon los efectos de un suplemento prebiótico más una dieta placebo (dieta de tipo mediterráneo) con un suplemento placebo más una dieta baja en FODMAPs (Huaman *et al.*, 2018). Durante la intervención de cuatro semanas, ambos grupos de pacientes tuvieron mejoría significativa en sus síntomas. Dos semanas después de la intervención, los pacientes del grupo que había tomado el prebiótico todavía estaban libres de síntomas. Sin embargo, en el grupo de pacientes de dieta baja en FODMAPs los síntomas reaparecieron. La intervención tuvo efectos opuestos sobre la composición de la microbiota intestinal en los dos grupos. La abundancia de bifidobacterias aumentó en el grupo prebiótico y disminuyó en el grupo bajo en FODMAPs, mientras que *B. wadsworthia* disminuyó en el grupo prebiótico y aumentó en el grupo bajo en FODMAPs. Dado que la dieta baja en FODMAPs contiene pocos ingredientes fermentables accesibles a los microbios intestinales, la opción prebiótica proporciona mejores oportunidades para la adaptación del microbioma a los sustratos alimentarios.

Modulación de la microbiota

Probióticos y síntomas digestivos

Han sido publicados numerosos ensayos clínicos controlados sobre la utilización de probióticos en los trastornos funcionales digestivos y aunque se les ha criticado algunas limitaciones metodológicas, la mayoría demuestran eficacia potencial para su empleo en esta patología. Es posible que estos beneficios sean más llamativos en algún subgrupo de pacientes, concretamente en aquellos en que la diarrea es el síntoma predominante.

Los meta-análisis y revisiones sistemáticas en adultos, realizados en la primera década de este siglo resultaban un poco desconcertantes debido a la heterogeneidad de los estudios donde se empleaban diversas cepas o combinaciones de ellas, a dosis diferentes, con distinta duración del tratamiento aplicado y con diferentes escalas de valoración de los síntomas presentados. Los meta-análisis menos recientes (McFarland y Dublin, 2008; Nikfar *et al.*, 2008; Hoveyda *et al.*, 2009) están de acuerdo en que los probióticos disminuyen los síntomas digestivos con ciertas cepas únicas o combinadas. Desde 2010 se han realizado estudios más homogéneos, tanto en adultos como en niños. El excelente meta-análisis de Moayyedi *et al.*, recalca que los probióticos, en general, han resultado eficaces en la terapia del síndrome de intestino irritable aunque queda por concretar que cepas son más eficaces. Por ese motivo, en los últimos años están surgiendo nuevos ensayos bien diseñados con cepas o mezclas de ellas con buenos resultados de eficacia. Más recientemente, Didari *et al.*, en 2015, realizaron un meta-análisis que hace una selección de los estudios del 2007 al 2013, que comparaban probióticos con placebo. De los 15 estudios incluidos

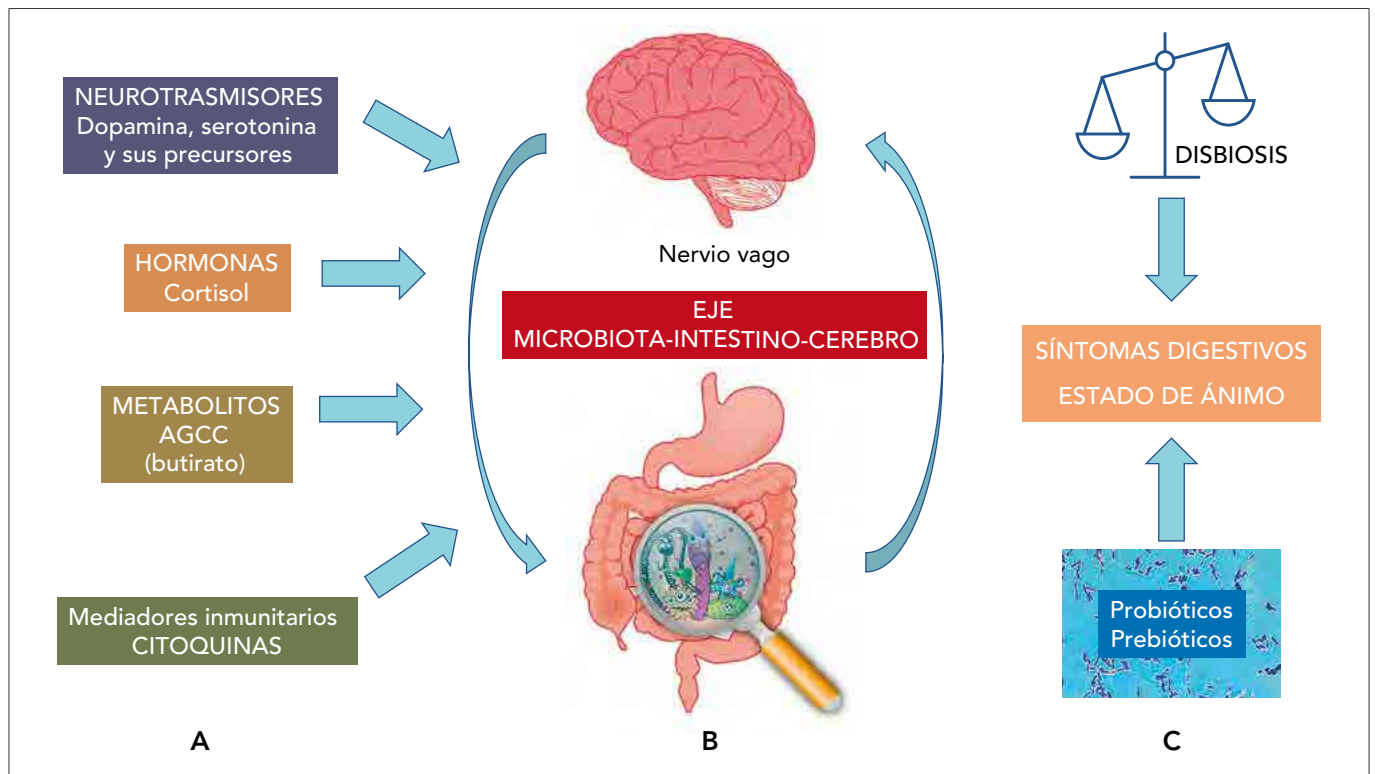


Figura 3. A) El tracto gastrointestinal humano contiene una red nerviosa muy compleja, denominada sistema nervioso entérico, cuyo objetivo principal es la regulación de las funciones fisiológicas y la modulación de la comunicación entre el intestino y el sistema nervioso central, tanto en sentido ascendente (intestino-cerebro) como descendente (cerebro-intestino). Este sistema de comunicación se conoce como el eje microbiota-intestino-cerebro. B) Existen múltiples vías directas e indirectas que mantienen una intensa interacción bidireccional entre el intestino y el sistema nervioso central y que involucran los sistemas endocrinológico, inmunitario, neurológico y metabólico. La comunicación se realiza, principalmente, a través del nervio vago y también de múltiples terminaciones nerviosas intestinales del sistema nervioso periférico. C) Las alteraciones en el eje microbiota-intestino-cerebro suelen estar asociadas a ciertas patologías del comportamiento (desde la ansiedad hasta la depresión) e intestinales (síndrome de intestino irritable) y a la presencia de una microbiota aberrante en los individuos que las padecen por lo que se puede modular con el empleo de cepas probióticas específicas o sustratos prebióticos.

la mayoría encontraban diferencias significativas con menor mejoría en el grupo que se había tratado solo con placebo. Otro metanálisis destacado es el publicado por Ford *et al.*, en 2018. En él, los autores analizaron un total de 53 ensayos clínicos donde 5.545 pacientes con síntomas digestivos habían tomado probióticos. Muchas cepas únicas y en combinación habían presentado efectos beneficiosos frente al placebo sobre los síntomas globales intestinales como el dolor, la distensión o el ritmo intestinal. Tampoco se observaron eventos adversos con su empleo lo que avala su seguridad. Sin embargo, los autores creen que son más necesarios ensayos con mayor calidad metodológica para aclarar qué cepa o combinaciones de ellas pueden ser efectivo en estos pacientes.

Podríamos concluir que, por este motivo, las principales guías de práctica clínica, como la de la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) recomiendan el empleo de cepas probióticas específicas según la evidencia científica contrastada en estudios frente a placebo en ciertos trastor-

nos digestivos funcionales. De forma general, los probióticos tienen tres mecanismos de acción sobre las células bacterianas, metabolitos y componentes dietéticos: 1) Activación del nervio vago, 2) Equilibrio de la microbiota intestinal, 3) Modulación inmune, y a partir de ahí, ya sea por vía de células enterocromafines y distintas hormonas y neurotransmisores, llegar por vía sensitiva al cerebro, o bien desde células inmunes por producción de citocinas y AGCC, llegar por la barrera hematoencefálica al cerebro, o bien cruzando todos estos productos tanto por vías sensoriales como por torrente sanguíneo coordinar las acciones de este eje microbiota- cerebro-intestino (Fig. 3).

Prebióticos y síntomas digestivos

El estreñimiento tiene una incidencia del 10-30% en personas mayores de 65 años, debido a un descenso significativo de la motilidad intestinal, hábitos higiénico-dietéticos inadecuados y el uso de fármacos entre sus factores princi-

pales. Los prebióticos ejercen un efecto osmótico, dosis-dependiente por la presencia de los AGCC en la luz intestinal colónica resultado del proceso fermentativo. Tal es el caso del disacárido lactulosa que es metabolizado en ácido láctico y fórmico por la acción de enzimas β -galactosidasas de bacterias colónicas. Los AGCC acidifican el contenido colónico causando un aumento del contenido de agua en heces, una reducción de la viscosidad de las mismas y un aumento del volumen fecal, estimulándose de manera indirecta el tránsito intestinal. En este grupo poblacional, el contenido de bifidobacterias colónicas desciende mientras que clostridios y enterobacterias aumenta. El tratamiento con 20 g/día de inulina durante un periodo de 19 días a ancianos que padecían estreñimiento condujo a un aumento en las poblaciones de bifidobacterias y un descenso de enterobacterias en muestras fecales, aumentando el número de deposiciones semanales, no observándose diferencias en el pH fecal y en la concentración de AGCC entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo. La administración de 10 g de FOS/día durante un periodo de 4 semanas condujo a un aumento de las poblaciones de bifidobacterias en muestras fecales en comparación al grupo control; este efecto bifidogénico se mantuvo durante un periodo de 4 semanas tras el tratamiento.

En cuanto al tratamiento del síndrome de intestino irritable con prebióticos existen varios grupos que han realizado estudios con galactooligosacáridos, a dosis medias (3,5-7 g/día), y han demostrado que constituyen una alternativa saludable, factible y eficaz, frente a la dieta baja en FODMAPs que, a largo plazo, puede impactar negativamente sobre la microbiota.

Evidencia científica de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CNCM I-2494

Los estudios comenzados en los años ochenta con el preparado de leche fermentada Activia® que contiene la cepa *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CNCM I-2494 (también citada como *Bifidobacterium lactis* DN-173010) además de las bacterias propias del yogur, han demostrado evidencia científica sobre la salud digestiva de las personas sanas que lo consumen. En general, son ensayos con diseño de calidad metodológica apropiada: doble ciego, controlados frente a placebo, con un número adecuado de participantes, una duración apropiada de intervención terapéutica, a la dosis correcta.

La eficacia del producto no sólo se ha observado en síntomas digestivos menores en población general aparentemente sana, sino también en aquellas personas diagnosticados de trastornos categorizados por los criterios Roma. De hecho, se han recogido dos metaanálisis que tienen como objetivo evaluar su eficacia en comparación con el producto de control durante al menos cuatro semanas, en las molestias gastrointestinales en la población sana evaluando las escalas de bienestar digestivo y recogiendo sólo los ensayos controlados

aleatorizados y doble ciego. En el de Eales *et al.*, 2016, se incluyeron 3 ensayos de alta calidad con un número total de 598 adultos. Para el disconfort abdominal, los resultados muestran un efecto significativo a favor de Activia® (OR = 1,48, [IC del 95%: 1,07;2,05]) tras 4 semanas de consumo del producto concluyendo que su consumo diario de 2x125g está asociado con una mejora consistente y significativa de los resultados relacionados con el malestar gastrointestinal en adultos sanos. En el de Waitzberg *et al.*, 2015, se incluyeron 2 ensayos clínicos que proporcionaron datos para 538 adultos sanos que mostraron una mejora del bienestar gastrointestinal y los síntomas digestivos en la población sana con molestias gastrointestinales leves cuando se comparaban con los controles.

Las dietas ricas en alimento vegetales pueden inducir síntomas abdominales relacionados con exceso de gas. Dos estudios de prueba de concepto han explorado la eficacia de la leche fermentada suplementada con *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 para mejorar la tolerancia de la dieta enriquecida en vegetales en personas completamente sanas (Nevé *et al.*, 2020) y en pacientes con diagnóstico de trastorno digestivo funcional (Nevé *et al.*, 2021). En los dos estudios, la ingesta diaria de leche fermentada durante 4 semanas mejoró significativamente la tolerancia de la dieta rica en vegetales, con reducción de la distensión y molestias abdominales, así como del número de flatulencias diarias (Fig. 4).

A la vista de los últimos estudios realizados, se abre la puerta para proponer ensayos en otras entidades clínicas muy prevalentes en la población como el sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) y con intervenciones nutricionales puestas en duda en la actualidad (dietas bajas en FODMAPs). También, por la interacción del eje microbiota-intestino-cerebro se puedan diseñar estudios en patologías de la esfera mental donde el producto pueda ser eficaz (estrés, ansiedad, depresión, trastornos del comportamiento, etc.). Quizás, se echan de menos estudios realizados en la población infantil donde los trastornos funcionales digestivos (sobre todo el estreñimiento) son muy prevalentes.

Por último, todos los estudios encaminados a evaluar la persistencia de la bifidobacteria en heces una vez pasado el tracto gastrointestinal dieron resultados positivos por lo que el preparado lácteo contiene probióticos que llegan y permanecen vivos frente a las secreciones gástricas y biliares (Veiga *et al.*, 2014). Forman parte de la microbiota intestinal mientras su consumo sea regular afectando el potencial metabólico de la microbiota intestinal ya que el cociente *Prevotella/Bacteroides* parece tener relación con los síntomas digestivos.

Conclusiones

- Las molestias digestivas más comunes incluyen dolor abdominal, acidez, pesadez postprandial, hinchazón, meteorismo, y episodios de diarrea o estreñimiento.

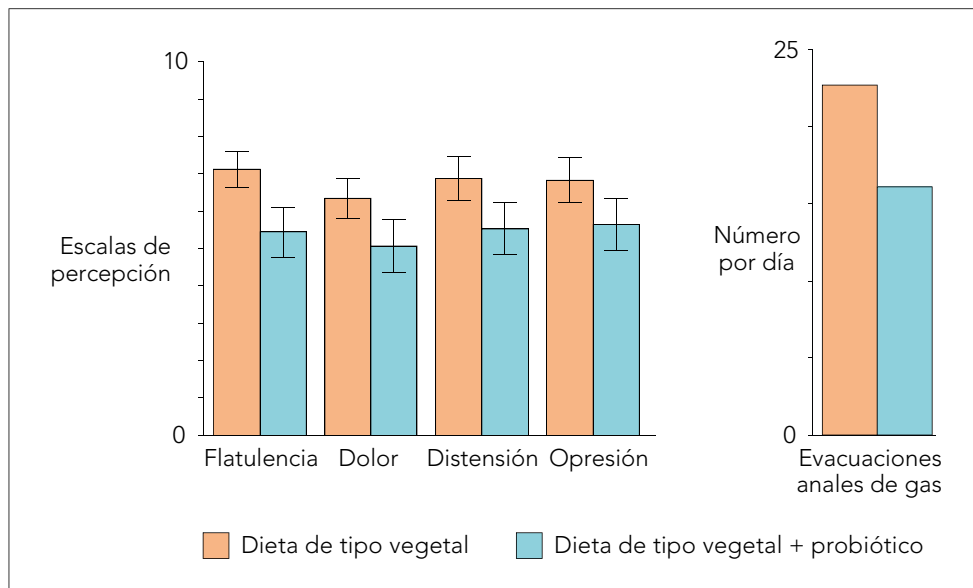


Figura 4. La tolerancia de una dieta rica en vegetales fue significativamente mejor después del consumo de una leche fermentada con *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 durante cuatro semanas, con puntuaciones más bajas de síntomas relacionados con gases, menor número de evacuaciones de gases anales, y puntuaciones más altas de bienestar abdominal (Nevé *et al.*, 2020).

- Ocurren ocasionalmente en la población general sana y con más frecuencia e intensidad en pacientes con trastornos digestivos funcionales.
- Se han descrito cambios en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal asociados a estos trastornos.
- La intervención en la microbiota mediante prebióticos o probióticos es una opción terapéutica que ha demostrado eficacia en estudios clínicos adecuadamente controlados.
- La leche fermentada con *B. lactis* CNCM I-2494 ha demostrado eficacia para aliviar síntomas digestivos menores en población general sana y en pacientes diagnosticados de trastornos digestivos funcionales según criterios de Roma.

Conflicto de intereses

Este trabajo fue presentado en el encuentro “Objetivo Microbiota Intestinal”, jornada de divulgación conjunta de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPyP) y la Asociación Nacional de Informadores de Salud (ANIS), celebrado en Madrid el 12 de septiembre de 2023.

Bibliografía

- Azpiroz F, Guyonnet D, Donazzolo Y, Gendre D, Tanguy J, Guarner F. Digestive symptoms in healthy people and subjects with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2015; 49: e64-70.
- Bendezú RA, Mego M, Monclus E, Merino X, Accarino A, Malagelada JR, et al. Colonic content: effect of diet, meals, and defecation. *Neurogastroenterol Motil.* 2017; 29: e12930.
- Black CJ, Yiannakou Y, Houghton LA, Ford AC. Epidemiological, clinical, and psychological characteristics of individuals with self-reported irritable bowel syndrome based on the Rome IV vs Rome III criteria. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18: 392-8.e2.
- Brenner DM, Moeller M, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 1033-49.
- Card T, Enck P, Barbara G, Boeckstaens GE, Santos J, Azpiroz F, et al. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6: 1245-53.
- Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 3072-84.
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—Functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-61.
- Eales J, Gibson PR, Whorwell PJ, Kellow J, Yellowlees A, Perry R, et al. Systematic review and meta-analysis: the effects of fermented milk with *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 and lactic acid bacteria on gastrointestinal discomfort in the general adult population. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017; 10: 74-88.
- Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Nov; 48(10): 1044-60.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361(9356): 512-9.
- Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 15.
- Huaman JW, Mego M, Manichanh C, Cañellas N, Cañueto D, Segurolo H, et al. Effects of prebiotics vs a diet low in fodmaps in patients with functional gut disorders. *Gastroenterology.* 2018; 155: 1004-7.
- Manichanh C, Eck A, Varela E, Roca J, Clemente JC, González A, et al. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: effect of diet. *Gut.* 2014; 63: 401-8.
- McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 2650-61.
- Mego M, Accarino A, Malagelada JR, Guarner F, Azpiroz F. Accumulative effect of food residues on intestinal gas production. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27: 1621-8.
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review *Gut.* 2010; 59: 325-32.

- Nevé LB, Martínez-De La Torre A, Tap J, Derrien M, Cotillard A, Barba E, et al. A fermented milk product with *B. lactis* CNCM I-2494 and lactic acid bacteria improves gastrointestinal comfort in response to a challenge diet rich in fermentable residues in healthy subjects. *Nutrients*. 2020; 12: 320.
- Nevé BL, Martínez-De la Torre A, Tap J, Ruiz AN, Derrien M, Cotillard A, et al. A Fermented milk product containing *B. lactis* CNCM I-2494 improves the tolerance of a plant-based diet in patients with disorders of gut–brain interactions. *Nutrients*. 2021; 13: 4542.
- Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51: 1775-80.
- Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino E V, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 908-17.
- Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2015; 5: 12693.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464(7285): 59-65.
- Toluna. Estudio 'Barriga sana'. Enero 2022. Disponible en: <https://alimentandoelcambio.es/publicaciontoluna>
- Veiga P, Pons N, Agrawal A, Oozeer R, Guyonnet D, Brazeilles R, et al. Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product. *Sci Rep*. 2014; 4: 6328.
- Waitzberg DL, Quilici FA, Michzputen S, Friche Passos MC. Effect of probiotic fermented milk that includes *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 on the reduction of gastrointestinal discomfort and symptoms in adults: a narrative review. *Nutr Hosp*. 2015; 32: 501-9.
- Wang K, Liu H, Liu J, Han L, Kang Z, Liang L, et al. Factors related to irritable bowel syndrome and differences among subtypes: A cross-sectional study in the UK Biobank. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 3104.

Programa científico

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):232-234

JUEVES 28 DE SEPTIEMBRE

15:00-16:00

Comida Bienvenida
SIMPOSIO INDUSTRIA
Patrocinador: Sanofi

Microbiota como eje rector para la salud integral

PONENTE: Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

- Composición de la microbiota en diferentes regiones
- Disbiosis intestinal y su impacto en la salud respiratoria
- Eje intestino pulmón, *Bacillus clausii* en la inmunidad

16:00-16:15

Coffee break

16:15-17:30

FORO SOMEMI

- Actualidades de la microbiota digestiva
PONENTE: Dra. Éricka Montijo
- Otras microbiotas
PONENTE: Dr. Sarbelio Moreno
- Modulación de la microbiota intestinal
PONENTE: Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

17:30-18:30

SIMPOSIO INDUSTRIA
Patrocinador: Megalabs

Entendiendo la individualidad y precisión en la prescripción dietaria para la salud del microbioma gastrointestinal
PONENTE: Dra. Marjorie A. Marín Valbuena

18:30-19:00

Coffee break

19:00-20:00

SIMPOSIO INDUSTRIA
Patrocinador: BioGaia

Descifrando los diálogos moleculares entre *Limosilactobacillus reuteri* y el holobionte: un repaso por los últimos datos publicados

PONENTES: Dr. Gianfranco Grompone y Dr. Francisco Guarner

20:00-21:30

Cena
SIMPOSIO INDUSTRIA
Patrocinador: Nestlé Nutrition

Microbiota en los primeros 1.500 días
PONENTE: Dr. Rodrigo Vázquez Frías

21:30-23:00

INAUGURACIÓN Y CÓCTEL DE BIENVENIDA
PONENTES: Dr. Francisco Guarner y Dr. Rodrigo Vázquez Frías

VIERNES 29 DE SEPTIEMBRE

08:00 09:00

Desayuno

SIMPOSIO INDUSTRIA

Patrocinador: SCHWABE PHARMA

La importancia de la cepa-especificidad probiótica en SII

PONENTE: Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

09:00 09:15

Co ee break

09:15 10:45

FORO: MICROBIOTA EN METABOLISMO E INMUNIDAD

- **Microbiota y diarrea aguda**
PONENTE: Dr. José María Remes Troche
- **Eje microbiota pulmón**
PONENTE: Dra. Marie Claire Arrieta
- **Alergia y microbiota**
PONENTE: Dr. Guillermo Álvarez Calatayud
- **Inmunomodulación**
PONENTE: Dra. Sylvia Cruchet
- **Preguntas y respuestas**

10:45 11:45

SIMPOSIO INDUSTRIA

Patrocinador: Columbia

El efecto de los probióticos en la inmunosenescencia

PONENTE: Dra. Alba Díaz de Noriega

11:45 12:00

Co ee break

12:00 13:30

COLOQUIO 1

Patrocinador: Mayoly Spindler

- **Eje microbiota-intestino-cerebro**
PONENTE: Dr. Eamonn Quigley
- **Microbiota en SII**
PONENTE: Dr. Francisco Guarner

- **Probióticos en SII**

PONENTE: Dr. Luis Bustos

- **Preguntas y respuestas**

13:30 14:30

Comida

SIMPOSIO INDUSTRIA

Patrocinador: Chinoín

Actualizaciones sobre LGG - Hansen

PONENTES: Dr. Christian Boggio Marzet y Dr. Guillermo Álvarez Calatayud

14:30 15:00

Co ee break

15:00 16:00

CONFERENCIA MAGISTRAL

- **SIBO**

PONENTE: Dr. Eamonn Quigley

16:00 17:30

FORO: PRIMERAS MICROBIOTAS Y SU MODULACIÓN

- **Microbiota en los pretérminos**
PONENTE: Dra. Marie Claire Arrieta
- **Consecuencia de los antibióticos a largo plazo**
PONENTE: Dr. Aldo Maruy
- **Microbiota y desnutrición**
PONENTE: Dr. Dimas Rosa
- **Microbiota y COVID**
PONENTE: Dr. Christian Boggio Marzet
- **Preguntas y respuestas**

17:30 17:45

Co ee break

17:45 18:45

SIMPOSIO INDUSTRIA

Patrocinador: M8 Pharmaceuticals

***Lactobacillus plantarum* PS128, de la evidencia científica a la práctica clínica**

PONENTE: Dra. Guadalupe Morales

18:45 20:15

SESIÓN PLENARIA: TRABAJOS INVESTIGACIÓN
Y CONFERENCIA MAGISTRAL

- **Evidencia del uso de probióticos y nuevas guías de la WGO**

PONENTE: Dr. Francisco Guarner

20:15 20:45

Coffee break

20:45 22:00

Cena

SIMPOSIO INDUSTRIA

Patrocinador: PISA Farmacéutica

Probióticos en niños y adultos: indicaciones clínicas y evidencia actual

PONENTES: Dr. Óscar Augusto Maldonado Vergara y
Dr. José María Remes Troche

SÁBADO 30 DE SEPTIEMBRE

08:00 09:00

DESAYUNO

SIMPOSIO INDUSTRIA

Patrocinador: Chinoín

Probióticos y vías respiratorias

PONENTE: Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

09:00 09:15

Coffee break

09:00 10:30

COLOQUIO 2: NUTRICIÓN Y MICROBIOTA

Patrocinador: Adare Biome

- **Rol de la complementaria**
PONENTE: Dra. Liliana Ladino
- **Postbióticos**
PONENTE: Dr. Gabriel Vinderola
- **Fibra y microbiota**
PONENTE: Dra. Vanessa Hernández
- **Preguntas y respuestas**

10:30 11:30

SIMPOSIO INDUSTRIA

Patrocinador: Columbia

Postbiótico y fibra, una nueva perspectiva para el síndrome metabólico

PONENTE: Dr. Abel Pavía

11:30 11:45

Coffee break

11:45 12:45

COLOQUIO 3

Patrocinador: Mayoly Spindler

- **Obesidad y microbiota**
PONENTE: Dra. Ana Burguete
- **Cirugía bariátrica y microbiota**
PONENTE: Dr. Ernesto Salgado
- **Preguntas y respuestas**

12:45 13:30

CONFERENCIA MAGISTRAL

- **La temprana colonización microbiana**

PONENTE: Dr. Evaristo Suárez

13:30 13:45

DESPEDIDA

PONENTE: Dr. Rodrigo Vázquez Frías

Alergia y microbiota

Guillermo Álvarez Calatayud

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

Correspondencia: galvarezcalatayud@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):235-238

Introducción

La prevalencia de la alergia es alta a nivel mundial, afectando a todos los grupos etarios, desde la infancia hasta la senectud, siendo más frecuente en los primeros años de vida. La prevalencia en la actualidad tiene un ritmo claramente creciente, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Se la considera como una de las enfermedades crónicas más frecuentes y se estima que alrededor del 30-40% de la población en todo el mundo padece actualmente al menos una enfermedad alérgica.

Debido a su elevada prevalencia, a su impacto sobre la calidad de vida tanto en el paciente como en sus cuidadores, así como los costes implicados a nivel sociosanitario, es importante el manejo correcto de los pacientes con enfermedad alérgica establecida y desarrollar estrategias preventivas para evitar su desarrollo o su progresión.

Este aumento del desarrollo de las enfermedades alérgicas se atribuye tanto a factores genéticos (se ha demostrado una predisposición familiar) como factores epigenéticos (condicionado por factores ambientales: higiene, estilo de vida, nivel socioeconómico y/o hábitos alimentarios).

Hipótesis de la higiene

La hipótesis de la higiene, propuesta por David Strachan en 1989, sugiere que el incremento de las enfermedades alérgicas, como el asma, se relacionan con la disminución de exposición a infecciones. Los linfocitos TH2 están implicados en la génesis de las enfermedades alérgicas, mientras que los linfocitos TH1 protegen de las infecciones. El desequilibrio de los linfocitos TH1/TH2, a favor de las TH2 condiciona la aparición de estas enfermedades. El interferón-gamma (IFN γ) producido por linfocitos TH1, bloquea la respuesta TH2.

En ausencia de infecciones disminuye la producción IFN γ y en consecuencia el aumento de respuesta TH2.

De este modo, favorecerían la respuesta Th2: la exposición a antibioterapia, las vacunas, el estilo de vida occidental, el parto por cesárea, la lactancia artificial, el ambiente urbano, dietas pobres en oxidantes con bajo consumo de $\omega 3$ y elevado de $\omega 6$. Mientras que actuarían como factores protectores o estimulantes de respuesta TH1: familias numerosas, asistir a guardería (exposición temprana a microorganismos), ambiente rural, el parto vaginal, la lactancia materna y el uso de probióticos (Fig. 1).

Hay estudios que sugieren que los niños que viven y crecen en contacto cercano con animales de granja en el campo, expuestos a endotoxinas bacterianas, desarrollan un efecto protector frente al desarrollo de atopia. También, se ha objetivado que las infecciones por helmintos en los primeros años de vida se asocian con una menor prevalencia de sensibilización a alérgenos y se ha informado que los hijos de madres que tienen parásitos menor prevalencia de eczema.

Esto ha provocado el desarrollo de nuevas teorías como la hipótesis de los “viejos amigos” o la hipótesis de la biodiversidad. Son necesarios más estudios que validen estas hipótesis en la prevención de enfermedades alérgicas, por lo que en la actualidad se recomienda de forma sistemática a la población que adopten correctas medidas higiénicas y la vacunación en los niños, que ha demostrado ser esencial en la prevención de infecciones potencialmente mortales.

Papel del microbioma en las enfermedades alérgicas

Se ha demostrado que existen diferencias en la composición y actividad del microbioma intestinal entre un niño

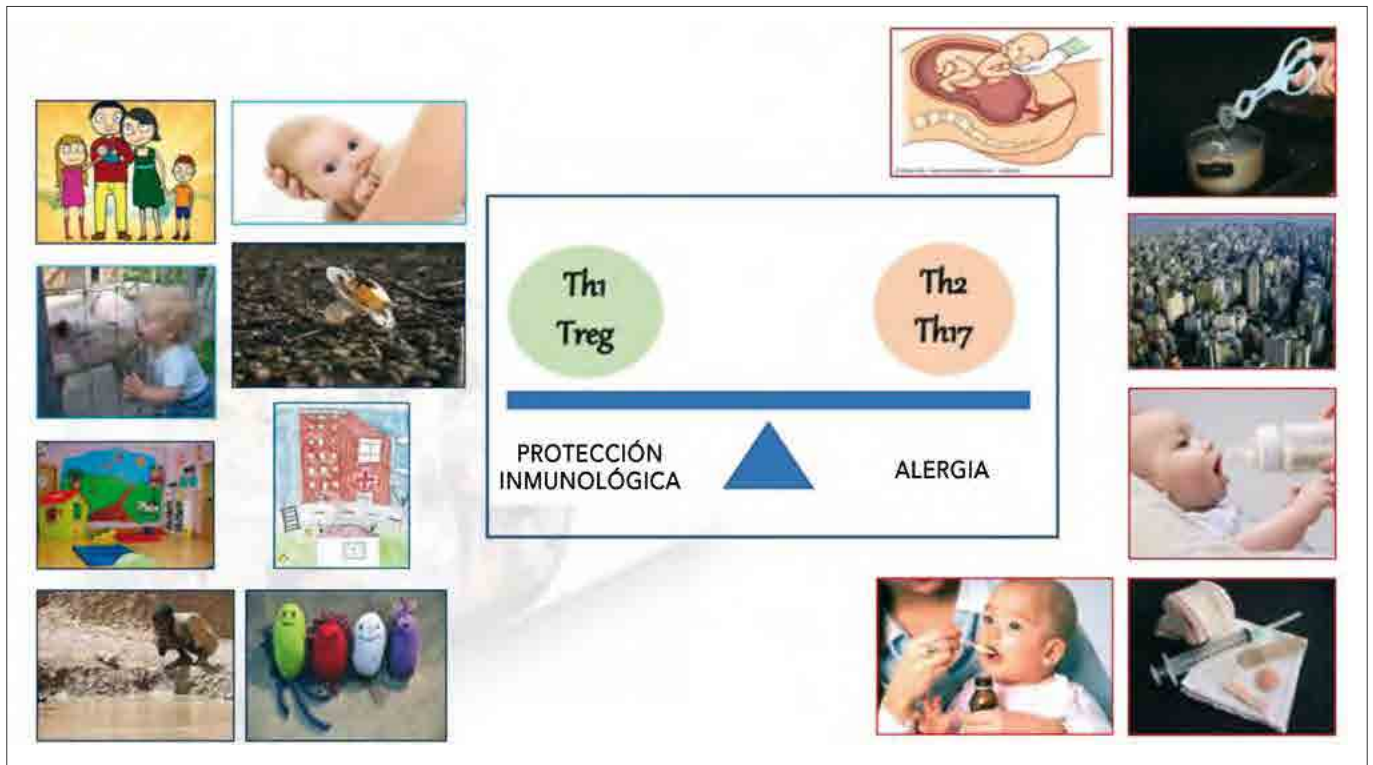


Figura 1. Factores protectores desencadenantes del desarrollo de alergia en relación con el microbioma.

sano y uno atópico, de manera que en éstos existe una menor colonización de bifidobacterias, lactobacilos y bacteroides comparados con los sanos no atópicos. Se desconoce si los cambios en el microbioma llevan a la condición alérgica o viceversa. Aunque se ha observado previamente que el microbioma precede al desarrollo de atopía.

La dieta afecta la composición, variedad y actividad del microbioma intestinal. La leche materna, importante en la colonización intestinal del recién nacido, es fuente de bacterias que incluyen bifidobacterias, estafilococos, estreptococos, y bacterias del ácido láctico. Además, contiene una gran cantidad de oligosacáridos que aceleran el crecimiento de las bifidobacterias. Los lactantes alimentados con fórmulas adaptadas tienen un microbioma distinto a los que se alimentan por lactancia materna, en cuanto a número, composición y actividad metabólica de bifidobacterias.

El parto por cesárea y el parto prematuro, se han relacionado a un aumento moderado de riesgo de padecer rinitis alérgica y asma y de sensibilización alimentaria. Los niños nacidos por cesárea, comparados con los nacidos por vía vaginal, tienen un nivel más bajo de *Bifidobacterium* y *Bacteroides* y predominan *Staphylococcus* y *Streptococcus* prevalentes en la piel materna. Los antibióticos causan una disminución en la microbiota intestinal y modifican su composición, puede influir la edad de la primera exposición e incluso dosis bajas pueden afectar el microbioma. Existen datos

que demuestran que la administración de antibióticos en la madre durante la gestación y en el lactante en el primer mes de vida puede incrementar el riesgo de desarrollo de alergia a la proteína de leche de vaca.

En definitiva, las interacciones microbianas son esenciales en la maduración del sistema inmunitario. Existe una interacción entre la comunidad microbiana y el sistema inmune de las mucosas cuyos mecanismos subyacentes son de gran importancia en los primeros años de vida. Esta interacción, junto con factores genéticos y ambientales, da como resultado una composición y riqueza de la microbiota que puede influir en el binomio salud/enfermedad y, concretamente en las enfermedades alérgicas. Por ese motivo, cada vez van apareciendo más estudios de alta calidad científica que relacionan la microbiota intestinal y su posible modulación con el empleo de probióticos, prebióticos, simbióticos, postbióticos o transferencias de microbiotas como se observa en la figura 2 en las publicaciones indexadas en la base de datos médica *PubMed*.

Empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos en las enfermedades alérgicas

Dermatitis atópica

Los lactantes con dermatitis atópica han mostrado diferencias en el microbioma intestinal, con bajas cantidades de

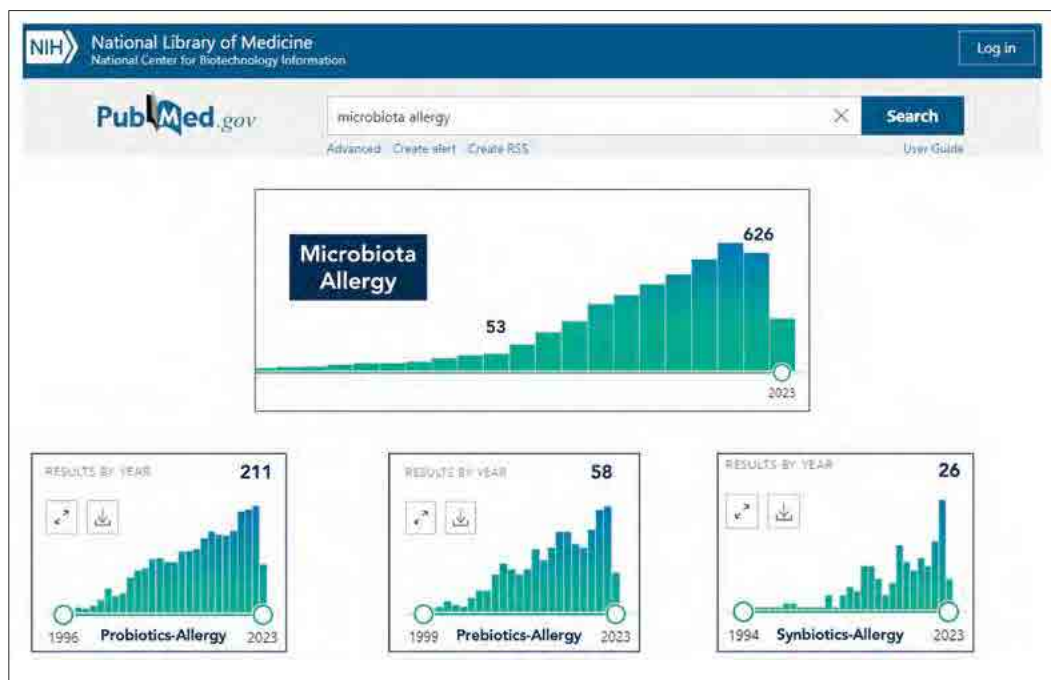


Figura 2. Publicaciones indexadas en *PubMed* del binomio alergia-microbiota y su modulación

Bifidobacterium y *Bacteroides* y altos niveles de *Enterobacteriaceae*. Es la enfermedad donde se centran la mayoría de los estudios sobre el uso de probióticos y con mejores resultados. Existe mucha mayor evidencia en la prevención de la dermatitis atópica en niños con antecedentes familiares de atopía de primer grado administrados desde el último trimestre del embarazo, siendo la mayor eficacia con la combinación de cepas de lactobacilos y bifidobacterias. También se emplean como coadyuvante en el tratamiento habiéndose observado un beneficio mayor con el tratamiento prolongado, en pacientes mayores de tres años y aquellos con antecedentes familiares de la enfermedad.

Rinitis alérgica

El uso de probióticos en el tratamiento de la rinitis alérgica, en especial en la rinitis estacional, pueden mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes, aunque siempre como complemento del tratamiento farmacológico. Se ha observado que los probióticos consiguen una reducción modesta de los síntomas nasales y oculares, así como un aumento de la relación Th1/Th2 en los análisis de laboratorio. Sin embargo, no existe una base sólida para utilizar los probióticos como medida preventiva y se necesitan más estudios que definen las cepas más adecuadas y los períodos oportunos de administración.

Asma

Se ha observado que el microbioma intestinal de los niños asmáticos posee una menor cantidad de géneros *Faecalibacterium* y *Roseburia* y aumento de *Enterococcus*

y *Clostridium*. En la actualidad, existe poca evidencia de la prevención del asma con probióticos aunque tampoco hay suficientes datos para excluir completamente esta posibilidad, porque los estudios no han sido de una calidad ni potencia adecuada. La administración de probióticos durante 12 semanas en niños con asma leve-moderada ha demostrado mejoría en la función pulmonar, con menos exacerbaciones y menor uso de broncodilatadores. También se ha sugerido que los probióticos podrían mejorar el efecto terapéutico de la inmunoterapia específica con alérgenos en asmáticos y que alguna cepa puede disminuir el número de infecciones respiratorias. Es importante la realización de nuevos ensayos protocolizados encaminados al desarrollo de un probiótico que pueda suponer una influencia real y relevante en el tratamiento del asma.

Alergia alimentaria

Los microorganismos comensales son necesarios para el desarrollo de la tolerancia inmune, incluyendo los antígenos alimentarios. En niños alérgicos a alimentos con dermatitis atópica se describe mayor concentración de *E. coli* y *B. pseudocatenulatum*, y menos *B. breve*, *B. adolescentis*, *F. prausnitzii* y *A. muciniphila* que en los niños con dermatitis atópica sin alergia alimentaria.

A nivel preventivo, un metanálisis (Zhang *et al.*, 2016) encontró que la administración de probióticos en el período prenatal (madre) y posnatal (lactante) reduce el riesgo de atopía e hipersensibilidad alimentaria. A nivel terapéutico, en pacientes con alergia a la leche de vaca, la suplementación de hidrolizados con LGG potencia la adquisición de

tolerancia oral a los 12 meses y ha demostrado incrementar el butirato fecal. También en pacientes alérgicos a cacahuete la administración de LGG en niños sometidos a inmunoterapia oral, ha mostrado aumentar la tasa de tolerancia permanente.

Conclusiones

Las fases tempranas de la vida se consideran una ventana de oportunidad para instaurar medidas preventivas en el desarrollo de las enfermedades alérgicas. Las diferencias en la colonización perinatal y “occidentalización” de nuestra sociedad, ha llevado a un aumento de la prevalencia de las alergias. Existen cambios en la composición de la microbiota intestinal en las personas alérgicas por lo que su modulación con el empleo de probióticos y prebióticos podrían tener un importante papel en la restauración del microbioma intestinal comensal para lograr un entorno regulatorio apropiado.

La evidencia actual no respalda el uso rutinario de probióticos para prevenir o tratar las enfermedades alérgicas, aunque se reconoce su potencial beneficio en la prevención del eccema en lactantes de alto riesgo, según las directrices de la Organización Mundial de Alergia (WAO).

Aunque los resultados son prometedores, se necesitan más estudios para evaluar las cepas, dosis y duración del tratamiento y las poblaciones que se beneficiarían del uso de probióticos y/o prebióticos.

Bibliografía general

1. Güvenç IA, Muluk NB, Mutlu FZ, Eski E, Altintoprak N, Oktemer T, et al. Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016; 30(5): 157-75.
2. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the skin and gut in atopic dermatitis (AD): understanding the pathophysiology and finding novel management strategies. *J Clin Med*. 2019; 8: 444.
3. Li L, Han Z, Niu X, Zhang G, Jia Y, Zhang S, et al. Probiotic supplementation for prevention of atopic dermatitis in infants and children: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019; 20(3): 367-77.
4. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang MLK, Roberts A, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 11(11): CD006135.
5. Özdemir Ö. Role and use of probiotics in allergic diseases: Review of the literature. *Istanbul Med J*. 2018; 19: 95-104.
6. Pascal M, Pérez-Gordo M, Caballero T, Escribese MM, López Longo MN, Luengo O, et al. Microbiome and Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2018; 9: 1584.
7. Sharma G, Im SH. Probiotics as a potential immunomodulating pharmaceuticals in allergic diseases: Current status and future prospects. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018; 10(6): 575-90.
8. Wang HT, Anvari S, Angnostou K. The role of probiotics in preventing allergic disease. *Children (Basel)*. 2019; 6(2): 24.
9. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e2562.
10. Zhao M, Shen C, Ma L. Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: A systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2018; 57: 635-41.

Intestino, microbiota y probióticos: un trío imbatible para la inmunomodulación en nuestro organismo

Sylvia Cruchet Muñoz¹, Sandra Verbeke²

¹Profesora Titular. INTA. Universidad de Chile. Santiago, Chile. ²Profesora Asociada. Escuela de Tecnología Médica. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás, sede Santiago. Chile.

Correspondencia: S. Cruchet Muñoz (scruchet@gmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):239-245

En la actualidad es muy habitual hacer la asociación entre probióticos y sistema inmune cuando nos referimos a este gran grupo de bióticos, sin duda instalados en la comunidad científica e incluso en la vida diaria de las personas. Sin embargo, ¿desde cuándo y por qué la historia reúne a estos dos conceptos? La idea de bacterias ubicadas en el intestino, que podrían desempeñar un papel como reguladores de la salud y la enfermedad fue propuesta por primera vez por Elie Metchnikoff hace más de un siglo, proponiendo que toxinas producidas por microorganismos podrían inhibir el crecimiento de otras bacterias, e incluso expresando que “*Ciertas células son capaces de engullir cuerpos extraños*” estableciendo lo que sería el primer nexo **microbiota-inmunidad** o defensa frente al huésped⁽¹⁻³⁾. Para que la acción de la microbiota intestinal mantenga un efecto positivo sobre la salud y estado físico del huésped es fundamental conocer sus respuestas e interacciones a lo largo de la vida, del genotipo, e incluso del medio ambiente (Tabla 1). Esto cambios, ¿serían una causa o una consecuencia de la vida diaria? Incluso, más complejo aún, podría plantearse como causa/consecuencia de aquellas patologías que afectan la microbiota, la función intestinal y el sistema inmune de mucosas (tejido linfoido asociado a mucosas - MALT)^(1,4-8).

Todo lo descrito permitiría identificar la necesidad de una restitución eficiente de la microbiota y su mejoría mediante intervenciones nutricionales en dicho ecosistema microbiano intestinal, a través de los prebióticos y probióticos, conside-

rando los efectos simbióticos entre ellos. Esto debido a que los mecanismos de acción de los probióticos, compartidos y muy similares a los de la microbiota, se pueden resumir en tres grandes grupos de efectos beneficiosos que son: mejoría de la **barrera intestinal** defensiva, aumento en la **eficiencia metabólica** y la **modulación inmunológica**^(9,10).

Cuando nos referimos a los efectos de colaboración y mejoramiento de la **barrera intestinal** debemos recordar que esta última está conformada por un complejo conjunto de actores que evitan la anidación y penetración de patógenos a través de la mantención de la integridad y continuidad de la mucosa intestinal. Encontramos en dicha barrera al epitelio de enterocitos, que recubren toda la arquitectura intestinal (cripta/vellosidad) fuertemente cohesionados por las uniones estrechas y que albergan entre medio a linfocitos intraepiteliales y células M (células epiteliales modificadas, especializadas en la presentación de antígenos). Por debajo, la membrana basal separa a estos componentes de la lámina propia, constituida por tejido conectivo laxo, importante cantidad de capilares y gran concentración de células del sistema inmune, organizadas en las Placas de Peyer, o dispersas a lo largo del epitelio, además de inmunoglobulinas isotipo específicas. Es momento de incorporar aquí el concepto de tejido linfoido asociado a mucosa intestinal (GALT, por su siglas en inglés, *Gut Associated Lymphoid Tissue*) que es sin duda el mayor órgano del sistema inmune y que engloba a todos los componentes mencionados bajo un formato organizado (sitio inductor) y uno difuso (sitio

Tabla 1. Modificaciones de la microbiota con la edad y por factores que provocan cambios de generación en generación, induciendo a la necesidad de mejoramiento y/o restitución de la misma.

Modificaciones de la microbiota a lo largo de la vida	
Embarazo	Nutrición y estado de la salud materna Estilo de vida de la madre Uso de antibióticos
Lactante	Modo de nacimiento (vaginal vs cesárea) Genética del huésped De término vs prematuro Alimentación con leche materna vs Fórmula
Niñez temprana (pre escolar)	Sistema inmunitario en desarrollo Enfermedades propias de los niños Fiebre Calidad y cantidad de la nutrición Antibacterianos presentes en juguetes y en el medio ambiente
Niñez (escolar)	Mayor socialización Crecimiento corporal Antibacterianos presentes en juguetes y en el medio ambiente
Adolescencia	Pubertad Actividad sexual Uso de drogas Tabaquismo
Adulto joven	Mudanza frecuente Cambio de patrones y de vivienda Viajes Experimentación en la dieta Ejercicio físico
Adultez	Convivencia estable Aumento de peso Embarazo Rutinas predecibles Viajes, traslados, reubicación
Adulto mayor	Envejecimiento Menopausia Medicación Enfermedad
Vejez	Edad avanzada Pérdida de la movilidad Disminución de actividades Cambio de hábitos dietéticos Declive de las funciones fisiológicas Medicación

Factores que afectan la calidad, diversidad y riqueza de la microbiota de generación en generación

✓ Alto consumo de alimentos procesados	✓ Urbanización
✓ Pasteurización de alimentos	✓ Mejoramiento condiciones higiene ambiental
✓ Bajo consumo alimentos fermentados (B. vivas)	✓ Uso y abuso de antibióticos y otros fármacos
✓ Bajo consumo alimentos ricos en fibras dietéticas	✓ Menor incidencia de enfermedades infecciosas
✓ Disminución de partos vía vaginal	✓ Aumento de las inmunizaciones preventivas
✓ Disminución de la lactancia	✓ Mayor contaminación ambiental
✓ Menor tamaño de las familias	✓ Estilo de vida más estresante

Elaboración propia de autor (Basada en las referencias 4-8).

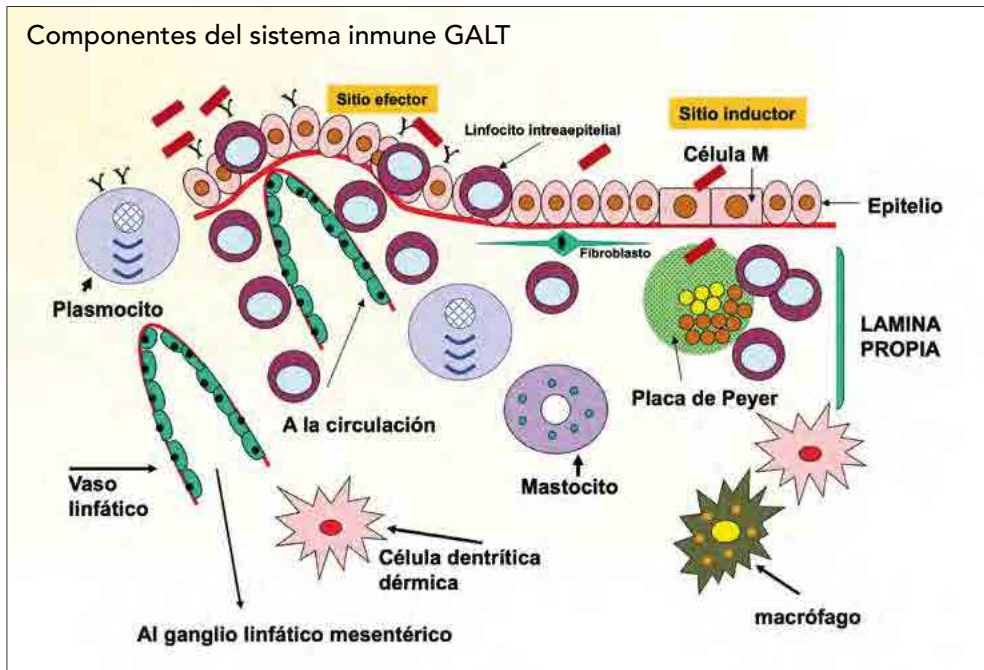


Figura 1. Esquema anatómico-funcional del complejo microbota-barrera epitelial-componentes de GALT (sitio inductor y efector). (Elaboración propia de autor).

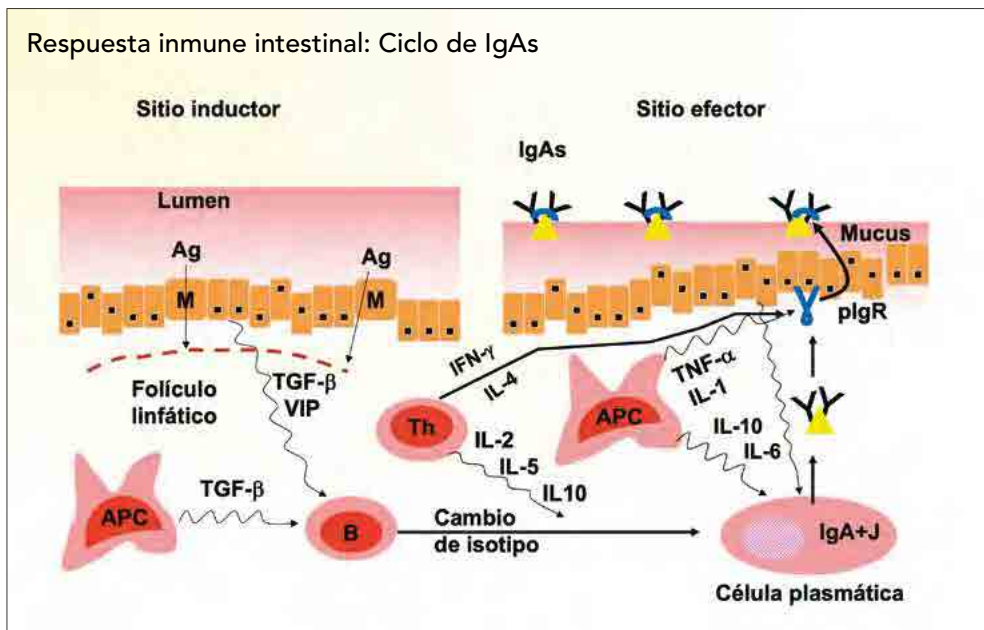


Figura 2. Ciclo de la IgA secretora: mecanismo de exclusión inmune con inicio en el sitio inductor y finalización en zonas efectoras. (Elaboración propia de autor).

efector) (Fig. 1). Tanto el sitio **inductor** como **efector** tienen una importante función en el desencadenamiento y desarrollo del mecanismo de exclusión inmune, que culmina con la producción de IgA secretora específica en el lumen intestinal, en el enterocito y la lámina propia con la consiguiente mejoría en las respuestas clínicas (Fig. 2)⁽¹¹⁻¹³⁾.

Si nos concentramos en su **función metabólica**, tanto microbiota como probióticos degradan los restos carbonados y proteicos no digeridos originando ácidos grasos de cadena

corta (principalmente acético, propiónico y butírico) que modifican el pH intestinal, contribuyen a la regulación del metabolismo del colesterol y aportan una fuente de energía extra al organismo. En particular, el butirato contribuye al trofismo, regulando la diferenciación celular e induciendo la apoptosis de células cancerosas, particularmente en el colon. No podemos olvidar la colaboración de estos microorganismos en la producción de vitaminas tales como biotina, riboflavina, vitamina K, entre otras.

Tabla 2. Efectos inmunológicos directos e indirectos de los probióticos.

Efectos con beneficio inmunológico directo de los probióticos sobre el huésped	
✓	Acción sobre el sistema inmune innato y específico, tanto para respuesta humoral como celular
✓	Activación de macrófagos locales, células dendríticas y células M, con aumento de presentación antigénica a linfocitos B
✓	Aumento de producción de inmunoglobulina A (IgA) secretora tanto local como sistémica
✓	Modulación de los perfiles de citoquinas
✓	Activación de respuesta tolerogénica (Th2) frente a microbiota y próbióticos
✓	Activación de respuesta pro-inflamatoria (Th-1) ante la presencia de patógenos
✓	Detección de presencia de células cancerosas
✓	Acción colaborativa en desviación de la respuesta inmunológica de hipersensibilidad (alergia)
✓	Inducción en producción de IL-12, con activación de células NK y modulación del balance Th1/Th2
✓	Inducción de liberación de IL-10, promoviendo la activación de linfocitos T reguladores
✓	Aumento y mantención de uniones estrechas (enterocitos) colaborando en mantención de integridad de mucosa
✓	Disminución de apoptosis y recuperación de enterocitos de mala calidad (efecto trófico)
✓	Colaboración en la maduración del sistema inmune durante embarazo, lactancia y en prematuros
✓	Inducción de inhibición de respuesta a antígenos alimentarios favoreciendo respuesta tolerogénica a alimentos
Efectos con beneficio inmunológico indirecto de los probióticos sobre el huésped	
✓	Alteran el pH local creando un ambiente desfavorable a patógenos
✓	Producen sustancias bactericidas y bacteriostáticas que eliminan e inhiben a patógenos: ácidos grasos volátiles, agua oxigenada, bacteriocinas
✓	Compiten por los sitios de adhesión al moco y al epitelio intestinal
✓	Modifican e inhiben la producción de las toxinas derivadas de patógenos
✓	Estimulan la producción epitelial de mucina
✓	Incrementan la función de barrera intestinal a través de efectos antioxidantes y mejoría del trofismo epitelial intestinal
✓	Compiten con los patógenos por los nutrientes
✓	Fagocitan radicales superóxido

Elaboración propia de autor (Basada en las referencias 10-13)

En cuanto a **inmunomodulación**, es importante resaltar la interacción entre el sistema inmune innato, el adaptativo y la microbiota/probióticos que permite iniciar una respuesta rápida y eficaz frente a patógenos y antígenos nocivos. Este nexo involucra a células M, dendríticas y macrófagos, quienes a través de sus “receptores de reconocimiento de patrones” (PRR) se encargan de reconocer y eliminar a los agentes nocivos. Dichos agentes portan en su superficie celular los llamados “patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMPs); estos conjuntos proteicos permiten diferenciarlos de las bacterias propias y probióticas, que no portan PAMPs en sus superficies provocando que el sistema inmune no las reconozca como extrañas ni las elimine, y por ende, logrando su efecto beneficioso en el lumen intestinal. La interacción PRR-PAMPs desencadenará

respuestas tanto de tipo TH1 (inflamatorias) como TH2 (promotora de respuesta local de inmunoglobulina IgA)⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Los efectos inmunológicos directos e indirectos que los probióticos pueden ejercer en el huésped y considerando que los mecanismos de acción son emulativos con el microbioma, sumados a los propios de los probióticos, pueden resumirse en la Tabla 2.

Otras ventanas de oportunidad para la inmunomodulación se presentan durante el período pre-natal, el recién nacido a término, e incluso en el prematuro. Se ha demostrado la presencia de bacterias en el líquido amniótico materno y en sangre de cordón umbilical que provienen del intestino de la madre, lo que sugiere un flujo bacteriano desde la madre sana hacia el feto vía transplacentaria

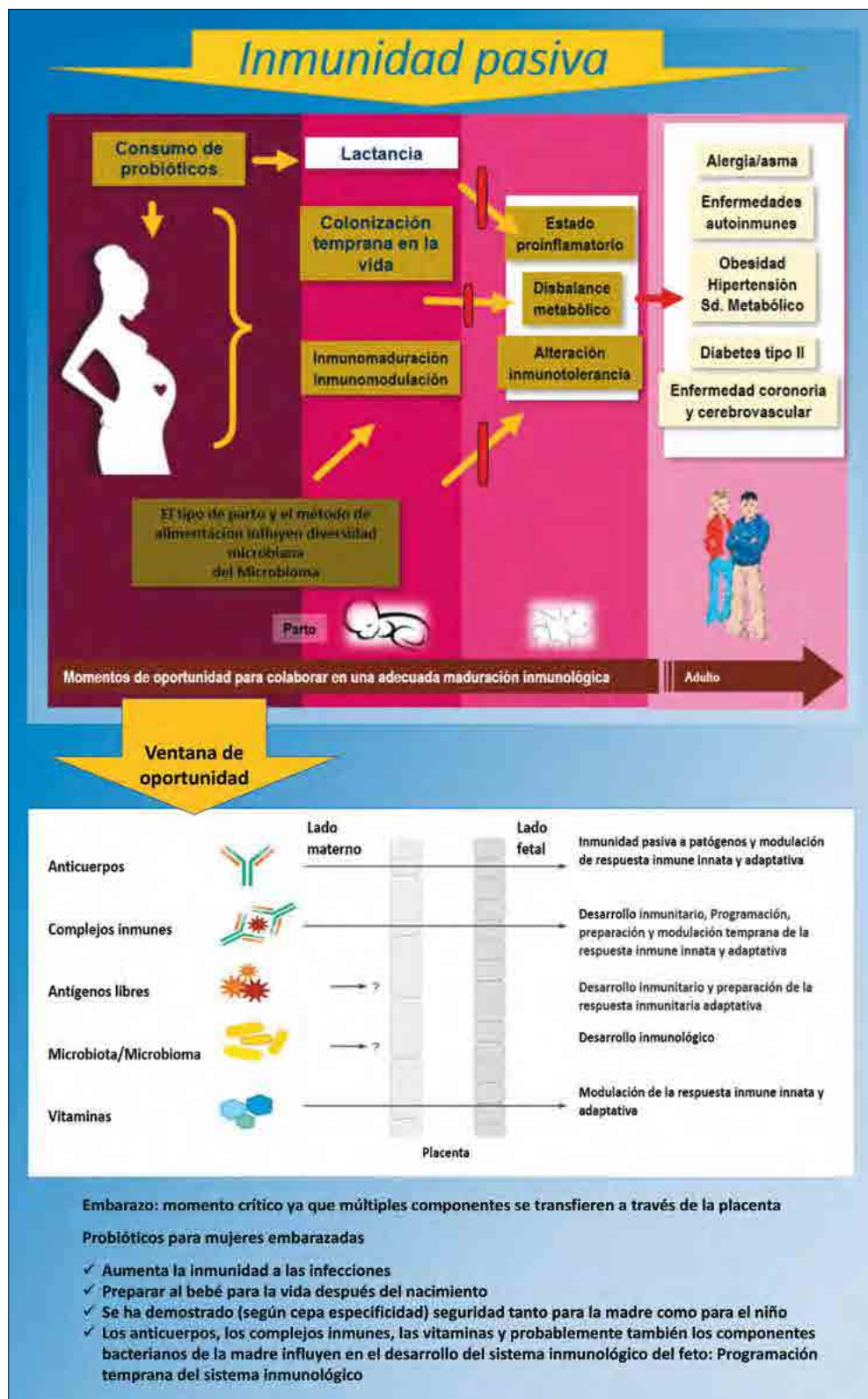


Figura 3. El embarazo como ventana de oportunidad para la intervención con probióticos cepa específicos. (Elaboración propia de autor, basada en referencias 14-20).

y entero mamaria en los que las células dendríticas tienen un rol importante, sumado al papel fundamental de la lactancia en todos los recién nacidos (Fig. 3)⁽¹⁴⁻²⁰⁾. En el caso

de los prematuros, y pese a la realidad de un cierto nivel de riesgo, la administración de probióticos disminuye el riesgo de desarrollar ECN y disminuye su mortalidad⁽²¹⁻²³⁾.

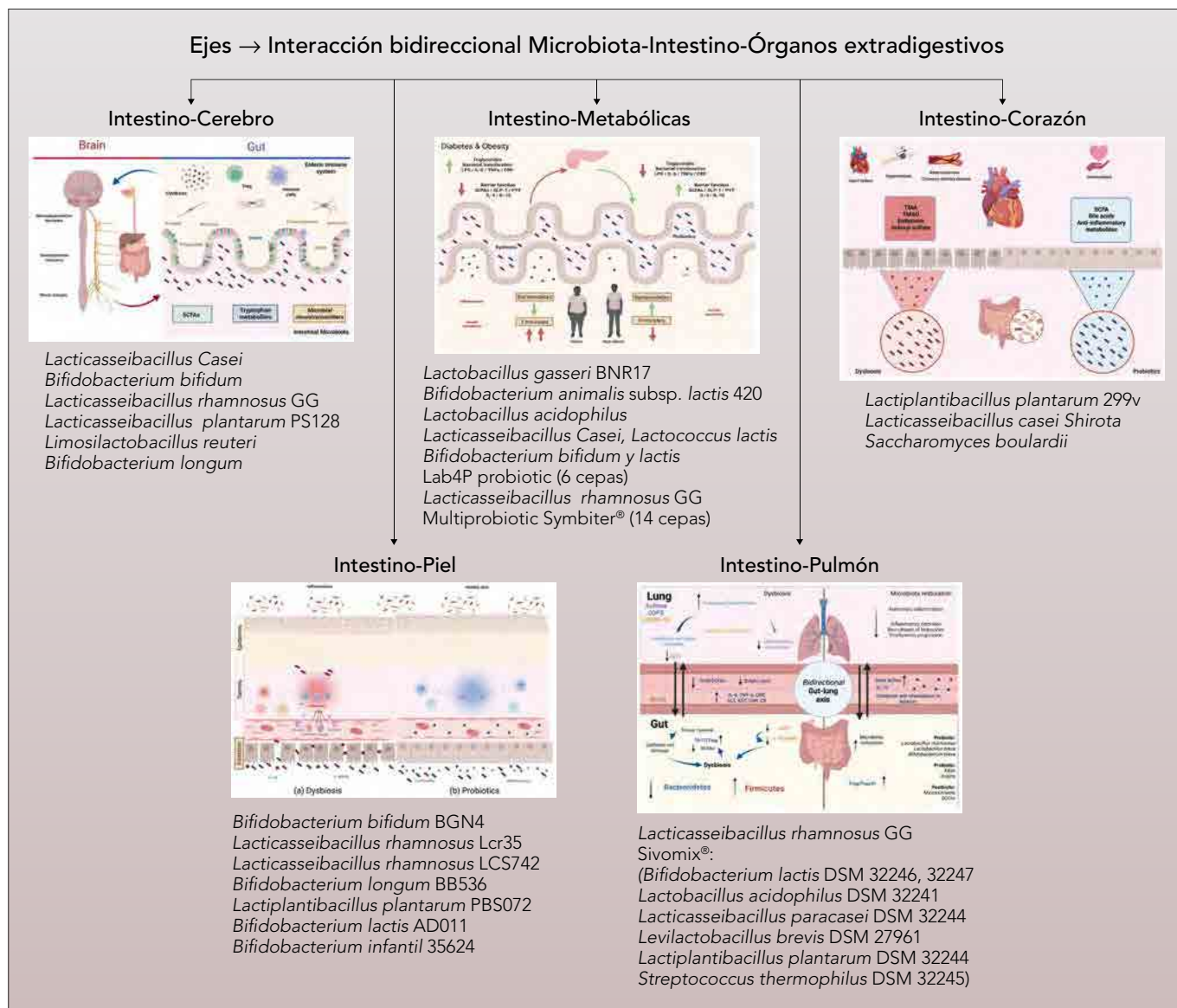


Figura 4. Ejes Microbiota-Intestino-Órganos extradigestivos y cepas probióticas con acción y mecanismo bidireccional. (Elaboración propia de autor, basada en referencia 12).

Es importante recordar que tanto la acción como el efecto de inmunomodulación probiótica es cepa específica. Estas cepas, muy bien estudiadas y claramente diferenciadas entre ellas, pueden actuar sobre el ambiente luminal del intestino y regular el sistema inmune de mucosas en diferentes órganos o sistemas, que en la actualidad se denominan “ejes órgano-intestino”, situando a este último como blanco de la acción, mantención de la eubiosis, y envío de la información en muchos casos bidireccional a los otros órganos relacionados (Fig. 4)⁽¹²⁾.

Los avances recientes en la comprensión de la estructura y función de la comunidad microbiana han demostrado los mecanismos por los cuales los cambios en la microbiota afectan diversos trastornos del organismo. Un desafío importante

para comprender el impacto funcional de las comunidades microbianas en la salud y la enfermedad es la heterogeneidad de estas comunidades. Sin embargo, hemos aprendido que ciertas especies específicas de bacterias pueden tener grandes efectos sobre el sistema inmunitario intestinal y que esta influencia es importante para el mantenimiento de la homeostasis y el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento y control de enfermedades. Es aquí donde los probióticos pueden cumplir un rol estratégico. Finalmente, es necesario continuar con el estudio de la relación microbiota-intestino-órganos y dilucidar los mecanismos que favorecen el tratamiento de diferentes patologías, e identificando los mejores probióticos a utilizar en cada una de las posibles situaciones de salud⁽¹²⁾.

Bibliografía

1. Vieira A, Teixeira M, Martins F. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Front Immunol*. 2013; 4: 445. doi: 10.3389/fimmu.2013.00445.
2. Torres E, Padilla S, Castillo L, Aguilera K. El uso de probióticos y los beneficios sobre el sistema inmune. *Rev Educ Bioqu*. 2017; 33(3): 77-85.
3. FAO/WHO (2001, 2002) Joint Working Group Guidelines for Probiotics in Food. *Probióticos y Prebióticos. Guías mundiales OMS*. Febrero 2017.
4. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011; 9: 279-90. doi: 10.1038/nrmicro2540.
5. Gut microbiota for health. Disponible en: <https://www.gutmicrobiota-forhealth.com/wp-content/uploads/2023/03/GMFH-GUT-MICROBIOTA-ACROSS-LIFESPAN-ESP.pdf>
6. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012; 150(3): 470-80. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008.
7. DiGiulio D, Callahan B, McMurdie P, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(35): 11060-5. doi: 10.1073/pnas.1502875112.
8. O'Toole P, Jeffery I. Microbiome-health interactions in older people. *Cell Mol Life Sci*. 2018; 75(1): 119-28. doi: 10.1007/s00018-017-2673-z.
9. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos WGO Practice Guideline: Probiotics and prebiotics [Official Spanish translation of the WGO]. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>
10. Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory Effects of probiotics on cytokine profiles. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 8063647. doi: 10.1155/2018/8063647.
11. Hernández Hernández A, Coronel Rodríguez C, Monge Zamorano M, Quintana Herrera C. Microbiota, probióticos, prebióticos y simbióticos. *Pediatr Integral*. 2015; XIX(5): 337-54.
12. Varela-Trinidad GU, Domínguez-Díaz C, Solórzano-Castanedo K, Íñiguez-Gutiérrez L, Hernández-Flores TJ, Fafutis-Morris M. Probiotics: Protecting our health from the gut. *Microorganisms*. 2022; 10(7): 1428. doi: 10.3390/microorganisms10071428.
13. Hernández A, Coronel RC, Gil VJM. Novedades en probióticos: evidencias, indicaciones y seguridad. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV(3): 151-65.
14. Ojetti V, Petruzzello C, Migneco A, Gnarr M, Gasbarrini A, Franceschi F. Effect of *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) on methane production in patients affected by functional constipation: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(7): 1702-8.
15. Tubelius P, Stan V, Zachrisson A. Increasing work-place healthiness with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: A randomised, double-blind placebo-controlled study. *Environ Health*. 2005; 4: 25. doi: 10.1186/1476-069X-4-25
16. Lionetti E, Minielle VL, Castellaneta SP, Magistá AM, de Canio A, Murogiovanni G, et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24(10): 1461-68. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03145.x
17. Schlagenhauf U, Jakob L, Eigenthaler M, Segerer S, Jockel-Schneider Y, Rehn M. Regular consumption of *Lactobacillus reuteri*-containing lozenges reduces pregnancy gingivitis: an RCT. *J Clin Periodontol*. 2016; 43(11): 948-54. doi: 10.1111/jcpe.12606.
18. Jennewein MF, Abu-Raya B, Jiang Y, Alter G, Marchant A. Transfer of maternal immunity and programming of the newborn immune system. *Semin Immunopathol*. 2017; 39(6): 605-13. doi: 10.1007/s00281-017-0653-x.
19. Weizman Z, Alsheikh A. Safety and tolerance of a probiotic formula in early infancy comparing two probiotic agents: a pilot study. *J Am Coll Nutr*. 2006; 25(5): 415-9. doi: 10.1080/07315724.2006.10719554.
20. Mangalath N, Liu Y, Fatheree NY, Ferris MJ, Van Arsdall MR, Chen Z, et al. Safety and tolerability of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and effects on biomarkers in healthy adults: results from a randomized masked trial. *PLoS One*. 2012; 7(9): e43910. doi: 10.1371/journal.pone.0043910.
21. Al Faleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health*. 2014; 9: 584-671. doi: 10.1002/ebch.1976
22. Samuels N, van de Graaf R, Been JV, de Jonge RCJ, Han LM, Wijnen RMH, et al. Necrotising enterocolitis and mortality in preterm infants after introduction of probiotics: a quasi-experimental study. *Sci Rep*. 2016; 6: 31643. doi: 10.1038/srep31643
23. Brunser O. Inocuidad, prevención y riesgos de los probióticos. *Rev Chil Pediatr*. 2017; 88(4): 534-40. doi: 10.4067/S0370-41062017000400015.

Estructura y función general de los oligosacáridos de la leche humana

Rodrigo Vázquez Frias

Gastroenterólogo y Nutriólogo pediatra. Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Nacional de Salud Hospital Infantil de México Federico Gómez. Maestría y doctorado en ciencias Médicas. Profesor de Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de México. Vicepresidente de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN). Presidente de la Sociedad Mexicana de Microbiota (SOMEMI). Vocal por la Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SIAMPYP).

Correspondencia: rofaf@yahoo.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):248-250

Resumen

La leche materna (LM) es la forma más adecuada para alimentar a prácticamente todos los recién nacidos, siendo idealmente de forma exclusiva en los primeros seis meses y de forma complementaria en al menos los primeros 2 años⁽¹⁾. Tiene múltiples beneficios a corto plazo para la salud del lactante, ya que reduce la morbilidad por enfermedades infecciosas, menor riesgo de muerte súbita del lactante, dermatitis atópica y enterocolitis necrosante⁽²⁾; y a largo plazo, probablemente reduce el riesgo de sobrepeso/obesidad así como de diabetes mellitus tipo 2⁽³⁾. Además de ofrecer una nutrición completa para el recién nacido, también tiene varios componentes bioactivos, los cuales pueden determinar la composición de la microbiota intestinal, modular la fisiología gastrointestinal, promover el adecuado desarrollo del sistema inmunológico, así como reforzar la función de barrera intestinal⁽⁴⁾.

El tercer componente sólido más abundante de la LM, solo después de la lactosa y los lípidos, corresponde a los oligosacáridos de la leche humana o HMOs (*Human Milk Oligosaccharides*) por sus siglas en inglés^(5,6). Los HMOs no cumplen funciones nutricionales-energéticas, ya que no aportan calorías de forma directa. Están compuestos por cadenas de entre 3 y 22 monosacáridos que funcionan a manera de bloques de construcción o monómeros y de los cuales existen 5 diferentes: glucosa (Glu), galactosa (Gal), N acetilglucosamina (GlcNAc), fucosa (Fuc) y ácido siálico (Sia)

derivado del ácido N-acetil-neuramínico. Todos los HMOs se sintetizan a partir de la lactosa (unión entre Glu y Gal) en el extremo reductor como matriz inicial, el cual puede ser elongado mediante la adición de enlaces β 1-3 o β 1-6 de lacto-N-biosa (Gal β 1-3GlcNAc-, cadenas tipo 1) o con N-acetil lactosamina (Gal β 1-4GlcNAc-, cadenas tipo 2). La elongación con lacto-N-biosa hace que se termine la cadena, mientras que con N-acetil lactosamina puede ser extendida mediante la adición de dos disacáridos. Una unión β 1-6 entre dos disacáridos introduce una ramificación, por lo que esos HMOs reciben el nombre de iso-HMOs, mientras que las estructuras no ramificadas se conocen como para-HMOs⁽⁶⁾. La lactosa o el oligosacárido elongado puede ser fucosilado con enlaces α 1-2, α 1-3, o α 1-4 y/o sializado con enlaces α 2-3 o α 2-6. A pesar de las múltiples combinaciones posibles, al momento se han identificado y caracterizado más de 200 HMOs^(4,6).

Los HMOs pueden ser clasificados en tres categorías o familias como neutrales fucosilados, neutrales no fucosilados y ácidos o sializados⁽⁶⁾. La cantidad y composición varía entre la LM de diferentes mujeres y está determinada genéticamente; depende de la expresión de la α 1-2 fucosiltransferasa (FUT2) y la α 1-3/4 fucosiltransferasa (FUT3) en lactocitos^(4,6). El perfil de HMOs está determinado, al menos en parte, por los genes de grupo sanguíneo Secretor (Se) y Lewis (Le). Las enzimas FUT2 y FUT3 son codificadas por el gen Se y Le, respectivamente. Las mujeres con un locus Se

activo se denominan secretoras; del mismo modo, cuando tienen el locus Le activo, se clasifican como Lewis positivo. Con base en estos dos estados y la combinación positiva o negativa de los dos locus, se pueden clasificar en al menos cuatro grupos⁽⁴⁾. También varía a lo largo de la lactancia, ya que el calostro contiene entre 20 y 25 g/L de HMOs y posteriormente va disminuyendo. La leche de madres de niños pretérmino tiene mayores concentraciones de HMOs que la de los niños de término^(5,6).

Una vez ingeridos por el lactante, los HMOs resisten en pH bajo del estómago, así como la degradación de las enzimas pancreáticas y las enzimas del borde en cepillo. La mayoría de los HMOs serán metabolizados por la microbiota intestinal, es decir los HMOs actúan como prebióticos, o bien, serán excretados intactos en las heces⁽⁵⁾. Aproximadamente, el 1% de los HMOs serán absorbidos, pudiendo llegar a la circulación sistémica y ser excretados intactos a través de la orina⁽⁸⁾. Debido a que pueden llegar a la circulación sistémica y alcanzar otros órganos, como el cerebro, el hígado, el pulmón, y las vías urinarias, es factible que las funciones biológicas de los HMOs no se restrinjan al intestino e impacten al lactante en múltiples niveles^(5,6).

Los HMOs funcionan como prebióticos, es decir, como sustratos para ciertas bacterias, en especial aquellas con efectos benéficos, principalmente las bifidobacterias. Las bacterias que pueden degradar los HMOs, lo hacen a través de hidrolasas extra e intracelulares, estas últimas dependiendo de la capacidad de la bacteria para incorporarlas dentro de la célula, lo cual depende de contar con ciertas proteínas de unión a solutos (SBPs; Soluble Binding Proteins). Esto hace que el uso de los HMOs por las bacterias sea cepa-específico. Aquellas bacterias que no utilizan los HMOs tienen la desventaja de no proliferar en igual magnitud como aquellas que si los utilizan como una fuente energética, por lo tanto los HMOs le dan forma a la microbiota⁽⁴⁾.

Los HMOs pueden prevenir infecciones al servir como antiadhesivos, al funcionar como falsos señuelos para potenciales patógenos. Al tener una estructura similar a los receptores que necesitan ciertos virus, bacterias e incluso parásitos protozoarios para unirse a las superficies epiteliales y proliferar y poder causar enfermedad, se unen de forma errónea a los HMOs y son eliminados por la pura peristalsis sin poder ocasionar enfermedades^(5,8). Algunos HMOs ejercen un efecto bacteriostático y bloqueador de la unión de algunos virus⁽⁹⁾. Los HMOs pueden actuar de forma directa

modulando la respuesta inmunológica, actuando de forma local, en células del tejido linfóide asociado a mucosas, o a un nivel sistémico^(4,5).

De forma adicional, pueden mejorar las funciones cognitivas, al mejorar la flexibilidad cognitiva, la memoria y el desarrollo de lenguaje. Estudios preclínicos ponen de manifiesto que la suplementación de 2'FL durante la lactancia incrementan las habilidades cognitivas, no solo en la niñez, sino también en la etapa adulta⁽¹⁰⁾.

Conclusión: los HMOs son componentes bioactivos de la leche humana. Existen más de 200 diferentes. Todos se componen de la combinación de 5 monómeros diferentes, con la lactosa como punto de partida. Los HMOs tienen efectos prebióticos, previenen infecciones, son inmunomoduladores, favorecen el adecuado funcionamiento de la barrera intestinal, participan en el neurodesarrollo y en otros procesos.

Bibliografía

1. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012; 129(3): e827-41.
2. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effects. *Lancet*. 2016; 387(10017): 475-90.
3. Patro-Gol b B, Zalewski BM, Kolodziej M, Kouwenhoven S, Poston L, Godfrey KM, et al. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: a systematic review of systematic reviews. *Obes Rev*. 2016; 17(12): 1245-57.
4. Cheng L, Akkerman R, Kong C, Walvoort MTC, de Vos P. More than sugar in the milk: human milk oligosaccharides as essential bioactive molecules in breast milk and current insight in beneficial effects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021; 61(7): 1184-200.
5. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev*. 2015; 91(11): 619-22.
6. Bode L. Human milk oligosaccharides: Structure and functions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2020; 94: 115-23.
7. Rudloff S, Pohlentz G, Borsch C, Lentze MJ, Kunz C. Urinary excretion of in vivo ¹³C-labelled milk oligosaccharides in breastfed infants. *Br J Nutr*. 2012; 107(7): 957-63.
8. Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, Chavez-Munguia B, Newburg DS. *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuc alpha 1, 2Gal beta 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J Biol Chem*. 2003; 278(16): 14112-20.
9. Morozov V, Hansman G, Hanisch FG, Schrotten H, Kunz C. Human milk oligosaccharides as promising antivirals. *Mol Nutr Food Res*. 2018; 62(6): e1700679.
10. Oliveros E, Ramirez M, Vazquez E, Barranco A, Gruart A, Delgado García JM, et al. Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats. *J Nutr Biochem*. 2016; 31: 20-7.

Uso de antibióticos y consecuencias a largo plazo

Aldo Maruy Saito

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

Correspondencia: aldo.maruy@upch.pe

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

Resumen

Los antibióticos revolucionaron la medicina, salvando la vida de innumerables pacientes que antes habrían muerto a causa de infecciones. Lamentablemente, hasta 50% de las prescripciones antimicrobianas son innecesarias, lo que ha llevado a un aumento de la resistencia a los antimicrobianos, que constituye actualmente una grave amenaza para la salud y se prevé que para 2050, la resistencia a los antimicrobianos y las infecciones vinculadas podría convertirse en una causa de muerte más común que el cáncer. Pero no solo se trata de la resistencia bacteriana y sus complicaciones, los antibióticos provocan disminución en la diversidad bacteriana y cambios en la abundancia de ciertas bacterias de la microbiota intestinal. Los efectos pueden ser a corto o largo plazo; en el segundo caso estamos frente a una disbiosis que se correlaciona con problemas de salud. La exposición a antibióticos se asoció a mayor riesgo de desarrollar asma infantil, rinitis alérgica, dermatitis atópica, celiaquía, sobrepeso, obesidad y trastorno por déficit de atención con hiperactividad, artritis idiopática juvenil, psoriasis, trastornos del espectro autista y trastornos del neurodesarrollo, entre otros. También a nuevos casos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y adenoma colorrectal. Las asociaciones se vieron influenciadas por el número, el tipo y el momento de la exposición a los antibióticos. Estos datos subrayan la importancia de que la administración de antibióticos sea racional desde el embarazo hasta la edad adulta para evitar consecuencias a corto y largo plazo.

Palabras clave: Antibióticos; Resistencia bacteriana; Disbiosis; Enfermedades no transmisibles.

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1928, los antibióticos han supuesto una revolución en la medicina, salvando la vida de muchos pacientes que antes habrían muerto a causa de infecciones. No hay duda de que los antibióticos demostraron ser extremadamente eficaces contra una amplia gama de especies bacterianas⁽¹⁾.

Lamentablemente, recientemente se ha estimado que cerca del 10 al 50% de las prescripciones antimicrobianas son innecesarias. Además del uso de dosis sub-óptimas, los tratamientos cortos o falta de apego de los pacientes por completarlos adecuadamente, así como la automedicación por la venta sin prescripción médica, son algunos de los factores que han contribuido a la rápida aparición de bacterias resistentes⁽²⁾.

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos constituye actualmente una grave amenaza para la salud. Una base de datos reciente enumera la existencia de más de 20.000 genes de resistencia potencial (genes *r*) de casi 400 tipos diferentes predichos a partir de las secuencias del genoma bacteriano disponibles. A escala mundial, se considera que 700.000 personas mueren cada año por infecciones resistentes a los antibióticos. Si no se hace nada, se prevé que causen anualmente millones de muertes; para 2050, la resistencia a los antimicrobianos y las infecciones

vinculadas podría convertirse en una causa de muerte más común que el cáncer⁽³⁾.

Pero no solo se trata de la resistencia bacteriana y sus complicaciones. Con el desarrollo de la investigación del microbioma y el reconocimiento de las funciones esenciales de la microbiota en la salud general, ha surgido preocupación con respecto a los efectos de los antibióticos en los componentes microbianos saludables que residen en nuestros cuerpos.

Los antibióticos provocan cambios profundos en la microbiota intestinal. Estos cambios incluyen una disminución en la diversidad bacteriana y cambios en la abundancia de ciertas bacterias. Los efectos pueden ser transitorios o permanentes. En el primer caso los cambios persisten durante un período de semanas a varios meses, aunque algunos informes han encontrado diferencias significativas en la composición microbiana incluso 2 años después de la exposición⁽⁴⁾. La mayor duración de los cambios se observó después del tratamiento con ciprofloxacino (un año), clindamicina (dos años) y claritromicina más metronidazol (cuatro años).

Los efectos a largo plazo (permanentes) en la composición de la microbiota se denominan disbiosis, que es un desequilibrio microbiano que se correlaciona con problemas de salud⁽⁵⁾. La disbiosis se ha asociado con la susceptibilidad a diversas enfermedades. En la actualidad sabemos que la exposición a antibióticos en la primera infancia se asocia con un mayor riesgo de aumento de obesidad, asma, alergias, EII y enfermedades autoinmunes.

El uso de antibióticos puede producir consecuencias a largo plazo dependiendo del número, el tipo y del momento de la exposición.

Loewen (2018)⁽⁶⁾ publicó que la exposición prenatal a antibióticos se asoció con un mayor riesgo de asma y que era dosis dependiente.

Por otro lado, la exposición a antibióticos en el segundo o tercer trimestre y un parto por cesárea se asociaron con un mayor riesgo de obesidad infantil en la descendencia⁽⁷⁾.

Uzan-Yulzari (2022)⁽⁸⁾ mostró una atenuación significativa del aumento de peso y altura durante los primeros 6 años de vida después de la exposición neonatal a antibióticos en los niños, pero no en las niñas, después de ajustar por posibles factores de confusión. Por el contrario, el uso de antibióticos después del período neonatal pero durante los primeros 6 años de vida se asocia con un índice de masa corporal significativamente mayor durante todo el período de estudio tanto en niños como en niñas.

Así mismo, la curva de crecimiento a lo largo del tiempo de los niños que recibieron 3 antibióticos fue mayor que la de los que no recibieron ninguno ($p=0,002$), demostrando así un efecto dosis-respuesta⁽⁹⁾.

Hay estudios entre el uso de antibióticos y el riesgo de nueva aparición de EII. Se observó que una mayor exposición acumulada a la terapia con antibiótico (tres o más dispensaciones) sistémicos y tratamientos con antibióticos de mayor

espectro, puede estar asociada con un mayor riesgo de EII de nueva aparición y sus subtipos^(10,11).

Varios estudios se han publicado en relación a uso de antibióticos y adenoma colorrectal. Se concluye que el uso prolongado de antibióticos en la edad adulta temprana y media se asocia con un mayor riesgo de desarrollo adenoma colorrectal, pero sin una relación clara entre dosis y respuesta⁽¹²⁾.

Recientemente dos estudios muestran que pacientes que tuvieron exposición a antibióticos, ya sea en la infancia o en la mediana edad, desarrollaron deterioro cognitivo en comparación con aquellos no expuestos. Hubo disminución en cognición global, en la velocidad psicomotora, la atención, para el aprendizaje y la memoria de trabajo^(13,14).

Finalmente, dos estudios concluyen que la exposición precoz a los antibióticos se asoció a un mayor riesgo de desarrollar asma infantil, rinitis alérgica, dermatitis atópica, celiaquía, sobrepeso, obesidad y trastorno por déficit de atención con hiperactividad, artritis idiopática juvenil, psoriasis, trastornos del espectro autista y trastornos del neurodesarrollo. Las asociaciones se vieron influidas por el número, el tipo y el momento de la exposición a los antibióticos^(15,16).

Estos datos subrayan la importancia de que la administración de antibióticos sea racional desde el embarazo hasta la edad adulta para evitar consecuencias a corto y largo plazo.

Bibliografía

1. Neuman H, Forsythe P, Uzan A, Avni O, Koren O. Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done. *FEMS Microbiol Rev.* 2018; 42(4): 489-99.
2. Jiménez-Álvarez A, Acosta-Gutiérrez P, León-Govea MA, Contreras-Mendoza EJ, Millán-Guerrero RO, Trujillo-Hernández B, et al. Frecuencia de Antibioticoterapia en pacientes hospitalizados y factores de riesgo asociados. *Rev Salud Pública.* 2009; 11(2): 247-55.
3. Rodríguez-Perón JM, Rodríguez Izquierdo MM. Antibióticos innovadores contra la farmacoresistencia bacteriana obtenido por tecnología de edición genética CRISPR/Cas9. *Revista Cubana de Medicina.* 2022; 61(3): e2606
4. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* 2007; 1(1): 56-66. Erratum in: *ISME J.* 2013; 7(2): 456.
5. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of antibiotics on gut microbiota. *Dig Dis.* 2016; 34(3): 260-8.
6. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, 't Jong G, Azad MB. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study. *Eur Respir J.* 2018; 52(1): 1702070.
7. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond).* 2015; 39(4): 665-70.
8. Uzan-Yulzari A, Turta O, Belogolovski A, Ziv O, Kunz C, Perschbacher S, et al. Neonatal antibiotic exposure impairs child growth during the first six years of life by perturbing intestinal microbial colonization. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 443.
9. Dawson-Hahn EE, Rhee KE. The association between antibiotics in the first year of life and child growth trajectory. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1): 23.
10. Aniwan S, Tremaine WJ, Ralls LE, Kane SV, Loftus EV Jr. Antibiotic use and new-onset inflammatory bowel disease in Olmsted County, Min-

- nesota: A population-based case-control study. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(2): 137-44.
11. Nguyen LH, Örtqvist AK, Cao Y, Simon TG, Roelstraete B, Song M, et al. Antibiotic use and the development of inflammatory bowel disease: a national case-control study in Sweden. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(11): 986-995.
 12. Van der Meer J, Mamouris P, Nassiri V, Vaes B, van den Akker M. Use of antibiotics and colorectal cancer risk: a primary care nested case-control study in Belgium. *BMJ Open*. 2021; 11(12): e053511.
 13. Mehta RS, Lochhead P, Wang Y, Ma W, Nguyen LH, Kochar B, et al. Association of midlife antibiotic use with subsequent cognitive function in women. *PLoS One*. 2022; 17(3): e0264649.
 14. Liu Z, Wei S, Chen X, Liu L, Wei Z, Liao Z, et al. The effect of long-term or repeated use of antibiotics in children and adolescents on cognitive impairment in middle-aged and older person(s) adults: A cohort study. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 833365.
 15. Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, Weiler RN, Rocca WA, Blaser MJ, et al. Association of infant antibiotic exposure with childhood health outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2021; 96(1): 66-77.
 16. Duong QA, Pittet LF, Curtis N, Zimmermann P. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2022; 85(3): 213-300. Erratum in: *J Infect*. 2023; 86(1): 118.

Microbiota y desnutrición

Dimas Rosa

Pediatra. Santa Marta, Colombia.

Correspondencia: dimasrosa@gmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):251-253

Resumen

La desnutrición infantil es un desafío global que afecta a 678 millones de niños en países en desarrollo, según el grupo interinstitucional de Estimaciones Conjuntas de Desnutrición Infantil UNICEF-OMS-BM⁽¹⁾. Este problema abarca indicadores clave como el retraso en el crecimiento, la emaciación, el sobrepeso y la insuficiencia ponderal. En 2022, se identificaron 148,1 millones de niños menores de 5 años con retraso en el crecimiento, 45,0 millones con emaciación y 37,0 millones con sobrepeso en todo el mundo. Los datos revelan la necesidad de enfoques globales y regionales para abordar estos problemas de salud pública y garantizar un futuro más saludable para los niños en todo el mundo.

La desnutrición infantil se manifiesta de dos formas principales: el “retraso en el crecimiento (*stunt*)”, que implica una estatura inferior a la esperada para la edad, y la “emaciación (*waste*)”, que se refiere a un peso insuficiente en relación con la altura. Ambas formas de desnutrición conllevan riesgos significativos para la salud y el desarrollo de los niños, con consecuencias que pueden persistir a lo largo de toda la vida. Algunos niños pueden padecer múltiples formas de malnutrición simultáneamente.

Finalmente, las graves consecuencias de la desnutrición infantil incluyen bajo rendimiento escolar y menos años de educación completa, lo que a su vez puede llevar a una menor productividad económica en la vida adulta. Los niños desnutridos también tienen una respuesta menos efectiva a las vacunas orales y enfrentan un mayor riesgo de enfermedades infecciosas. Alarmantemente, entre el 20% y el 30% de la mortalidad en niños menores de 5 años de edad se atribuye a la desnutrición, subrayando su impacto significativo en la salud infantil y la supervivencia⁽²⁾.

Muchas intervenciones en desnutrición infantil se centran en mejorar la seguridad alimentaria sin llegar a obtener resultados deseados. Una importante revisión sistemática⁽³⁾ de la eficacia y efectividad de las intervenciones de alimentación complementaria en los países en desarrollo incluyó un total de 38 estudios controlados que involucraron a niños de entre 12 y 24 meses que recibieron intervenciones dietéticas. Los resultados de estos estudios mostraron que, en promedio, los niños aumentaron su peso en 760 gramos y su altura en 1,7 centímetros como resultado de estas intervenciones. Sin embargo, es importante destacar que este aumento en el crecimiento representa solo alrededor de un tercio del déficit de crecimiento que se necesita recuperar, lo que subraya la complejidad y los desafíos asociados con la mejora de la alimentación complementaria en países en desarrollo.

Es importante destacar que la desnutrición infantil no se debe exclusivamente a la falta de seguridad alimentaria. La microbiota intestinal, la comunidad diversa de microorganismos que habita en el intestino, emerge como un factor central en la comprensión de la desnutrición infantil. La investigación revela que la desnutrición resulta de una interacción compleja de múltiples elementos en el entorno del niño, incluyendo la calidad de la dieta, la carga de patógenos y la disfunción de la barrera intestinal.

Un estudio titulado ‘*The MAL-ED Study*’ proporciona una perspectiva valiosa sobre esta compleja relación⁽⁴⁾. Resalta la importancia de considerar la densidad y biodisponibilidad de nutrientes, la carga de patógenos y la disfunción de la barrera intestinal en la comprensión de la desnutrición infantil. Por otro lado, la inmadurez de la microbiota intestinal se asocia con la desnutrición aguda severa, y esta inmadurez persiste

incluso después de intervenciones nutricionales ampliamente utilizadas⁽⁵⁾.

A su vez, configurando un círculo vicioso, un estudio que utilizó un modelo murino demostró que el consumo temprano de una dieta moderadamente desnutrida, en combinación con la exposición oral iterativa a especies comensales de *Bacteroidalesy Escherichia coli*, remodela el intestino delgado murino hasta parecerse a las características de Enteropatía Ambiental (EA) observadas en humanos⁽⁶⁾. La EA es una enfermedad inflamatoria crónica subclínica del intestino delgado y tiene un profundo impacto en la persistencia de la desnutrición infantil en todo el mundo. Estos hallazgos proporcionan evidencia que indica que tanto la dieta como los microbios se combinan para contribuir a la etiología de la EA y, por ende, a la desnutrición infantil.

Para investigar el papel del microbioma intestinal en la desnutrición infantil, Smith *et al.* en 2013 habían publicado un experimento⁽⁷⁾ en el cual estudiaron 317 pares de gemelos de Malawi durante los primeros 3 años de vida. Malawi tiene una de las tasas de mortalidad infantil más altas del mundo. Durante este tiempo, la mitad de los pares de gemelos permanecieron bien nutridos, mientras que el 43% se volvió discordante, permaneciendo uno bien nutrido y el otro con Kwashiorkor, una forma enigmática de desnutrición aguda severa. El 7% restante fueron concordantes para desnutrición aguda. Las comunidades fecales previamente congeladas de varios pares discordantes fueron trasplantadas en ratones gnotobióticos. La combinación de la dieta de Malawi y el microbioma Kwashiorkor produjo una marcada pérdida de peso en ratones receptores, acompañada de perturbaciones en aminoácidos, carbohidratos y metabolismo intermedio que solo mejoraron transitoriamente con la Fórmula Terapéutica Lista para Consumir (FTLC/RUTF). La FTLC es un compuesto de pasta de maní, azúcar, aceite vegetal y leche fortificada con vitaminas y minerales, estándar internacional de tratamiento de la Desnutrición Aguda Severa (DAS/SAM). Estos hallazgos implican al microbioma intestinal como un factor causal en Kwashiorkor.

La investigación también ha demostrado que la microbiota intestinal puede ser un objetivo terapéutico clave en el tratamiento de la desnutrición infantil. Los alimentos terapéuticos actuales, aunque útiles, no se han formulado considerando cómo afectan la biología del desarrollo de la microbiota intestinal. Esto puede explicar por qué estas intervenciones son en gran medida ineficaces para abordar las secuelas a largo plazo de la desnutrición, como el retraso en el crecimiento persistente y las anomalías del desarrollo neurológico.

En respuesta a esta necesidad, se han desarrollado prototipos de Alimentos Complementarios Dirigidos a la Microbiota (ACDM/MDCF)⁽⁸⁾. Uno de estos prototipos, la MDCF-2, ha demostrado mejores resultados en la recuperación de peso para talla de niños desnutridos en com-

paración con las fórmulas tradicionales utilizadas en el manejo de la desnutrición moderada y severa en niños⁽⁹⁾. Además, la administración de MDCF-2 se ha relacionado con cambios significativos en los niveles de proteínas plasmáticas y taxones bacterianos asociados, lo que sugiere la eficacia de esta manipulación dirigida de los componentes de la microbiota en el tratamiento de la desnutrición infantil.

Los antibióticos también desempeñan un papel importante en el manejo de la desnutrición severa en niños. Además de controlar infecciones, se ha observado que los antibióticos contribuyen a la recuperación de peso y a disminuir las tasas de mortalidad en niños desnutridos⁽¹⁰⁾. Esto subraya la importancia de la microbiota intestinal en la desnutrición y su relación con la recuperación de peso.

En cuanto a la administración de microorganismos, la ausencia de la arquea *Methanobrevibacter smithii* en la microbiota intestinal se ha relacionado con la desnutrición aguda severa en niños^(11,12). Esto sugiere que la ingesta de esta arquea como probiótico o en productos lácteos orgánicos podría ser beneficiosa en el tratamiento de la desnutrición aguda severa.

En estudios en Uganda, la combinación de LGG[®] y BB12[®] en niños con desnutrición aguda severa redujo la duración de la diarrea con resultados superiores a los obtenidos en otros estudios con probióticos en niños bien nutridos⁽¹³⁾, además, restauró la microbiota intestinal a un estado más similar al saludable durante el proceso de recuperación⁽¹⁴⁾.

En conclusión, la desnutrición infantil sigue siendo un problema de salud pública en países en desarrollo, y la microbiota intestinal emerge como un actor clave en su desarrollo. Este vínculo complejo subraya la importancia de explorar nuevas estrategias terapéuticas que impacten en la microbiota para mejorar los resultados en la recuperación y prevención de la desnutrición infantil. Los alimentos complementarios dirigidos a la microbiota, los antibióticos y los probióticos representan áreas prometedoras de investigación y tratamiento en este campo en constante evolución.

Bibliografía

1. UNICEF WHO WB Joint Child Malnutrition. Levels and trends in child malnutrition. 2023.
2. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and Child Undernutrition 2: Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *www.thelancet.com* [Internet]. 2008; 371. Disponible en: <http://www.cpc.unc>.
3. Dewey KG, Adu-Afarwuah S. Systematic review of the efficacy and effectiveness of complementary feeding interventions in developing countries. *Matern Child Nutr.* 2008; 4 Suppl 1: 24-85.
4. Miller M, Acosta AM, Chavez CB, Flores JT, Olategui MP, Pinedo SR, et al. The MAL-ED study: A multinational and multidisciplinary approach to understand the relationship between enteric pathogens, malnutrition, gut physiology, physical growth, cognitive development, and immune responses in infants and children up to 2 years of age in resource-poor environments. *Clinical Infectious Diseases.* 2014; 59: S193-206.
5. Subramanian S, Huq S, Yatsunenkov T, Haque R, Mahfuz M, Alam MA, et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature.* 2014; 510(7505): 417-21.

6. Brown EM, Wlodarska M, Willing BP, Vonaesch P, Han J, Reynolds LA, et al. Diet and specific microbial exposure trigger features of environmental enteropathy in a novel murine model. *Nat Commun.* 2015; 6: 7806.
7. Smith MI, Yatsunenkov T, Manary MJ, Trehan I, Mkakosya R, Cheng J, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science (1979).* 2013; 339(6119): 548-54.
8. Gehrig JL, Venkatesh S, Chang HW, Hibberd MC, Kung VL, Cheng J, et al. Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science (1979).* 2019; 365(6449): eaau4732.
9. Chen RY, Mostafa I, Hibberd MC, Das S, Mahfuz M, Naila NN, et al. A microbiota-directed food intervention for undernourished children. *New Eng J Med.* 2021; 384(16): 1517-28.
10. Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, Meuli GJ, Wang RJ, Maleta KM, et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *Malawi Med J.* 2016 Sep 1;28(3):123-30.
11. Camara A, Konate S, Tidjani Alou M, Kodio A, Togo AH, Cortaredona S, et al. Clinical evidence of the role of *Methanobrevibacter smithii* in severe acute malnutrition. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 5426.
12. Million M, Tidjani Alou M, Khelaifia S, Bachar D, Lagier JC, Dione N, et al. Increased gut redox and depletion of anaerobic and methanogenic prokaryotes in severe acute malnutrition. *Sci Rep.* 2016; 6: 26051.
13. Grenov B, Namusoke H, Lanyero B, Nabukeera-Barungi N, Ritz C, Mølgaard C, et al. Effect of probiotics on diarrhea in children with severe acute malnutrition: A randomized controlled study in Uganda. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(3): 396-403.
14. Castro-Mejía JL, O'Ferral S. Correction to: Restitution of gut microbiota in Ugandan children administered with probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12) during treatment for severe acute malnutrition. *Gut Microbes.* 2020; 11(4): 1130.

Microbiota y COVID-19 en Pediatría

Christian Boggio-Marzet

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

Correspondencia: cboggio35@hotmail.com

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):254-256

La microbiota intestinal humana está formada por más de un billón de microorganismos en un ecosistema complejo y dinámico, que regula el sistema inmunológico y toda nuestra fisiología. *Firmicutes* y *Bacteroidetes* son predominantes en el intestino, mientras que *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Firmicutes* predominan en el pulmón. Estos microbios desempeñan funciones muy importantes en el cuerpo, incluido el metabolismo nutricional, el desarrollo y la modulación de la inmunidad, así como la defensa contra patógenos dañinos. En el tracto gastrointestinal (TGI), la barrera epitelial protege contra la invasión de microorganismos patógenos y ayuda a mantener la tolerancia a los antígenos alimentarios, mientras que también puede estar asociada con funciones inmunes sistémicas y pulmonares. Una vez dañada la barrera, los microorganismos se trasladan al torrente sanguíneo o los pulmones y pueden inducir septicemia o síndrome de dificultad respiratoria aguda. La interacción compleja entre el sistema inmunológico y la microbiota intestinal se regulan y se apoyan mutuamente, ya que entre el 70 y el 80% de las células inmunitarias del cuerpo están presentes en el intestino. La disbiosis, definida como cambios en la microbiota intestinal que conducen a un desequilibrio microbiano, no solo se ha relacionado estrechamente con la patogénesis de muchas enfermedades inflamatorias, sino que también desempeña un papel fundamental en diversas infecciones. Existe evidencia de una interacción entre el tracto respiratorio y el TGI, o más precisamente, entre la microbiota intestinal y los pulmones, y esta conexión se denomina eje intestino-pulmón.

Desde el inicio de la pandemia, algunos niños y adolescentes desarrollaron un síndrome inflamatorio sistémico asociado temporalmente con la infección por SARS-CoV-2. Este síndrome hiperinflamatorio, observado en muchos casos a los 30 a 45 días luego de la infección por SARS-CoV-2, recibe el nombre de Síndrome Inflamatorio Multisistémico pediátrico - Asociado temporalmente con el SARS-CoV-2 (PIMS-TS) o Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C).

La presentación clínica es variada, observándose características de enfermedad de Kawasaki (completo o incompleto), síndrome de shock tóxico, síndrome hemofagocítico secundario, o síndrome de activación macrófaga.

Estas enfermedades inflamatorias multisistémicas son trastornos emergentes que resultan de una respuesta inusual a la infección por SARS-CoV-2 que está mediada por los sistemas inmunológicos innatos y adquiridos del huésped.

Aunque la COVID-19 es principalmente una enfermedad respiratoria, existe una creciente evidencia que sugiere que el tracto gastrointestinal está involucrado en esta enfermedad. La composición del microbioma intestinal se altera en pacientes con COVID-19, y la composición perturbada se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

Varias líneas de evidencia, como la replicación del SARS-CoV-2 en enterocitos humanos, la detección de virus en muestras fecales y la composición alterada de la microbiota intestinal en pacientes con COVID-19, sugieren la participación del tracto GI.

La composición de la microbiota intestinal en pacientes con COVID-19 concuerda con la gravedad de la enfermedad y la magnitud de las concentraciones plasmáticas de varias citocinas inflamatorias, quimiocinas y marcadores sanguíneos de daño tisular. En un estudio realizado por Yeoh *et al.*, los pacientes con COVID-19 estaban reducidos en bacterias intestinales con potencial inmunomodulador conocido, como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* y varias especies de bifidobacterias. La composición disbiótica de la microbiota intestinal en pacientes con COVID-19 persiste después de la eliminación del virus.

Estos hallazgos sugieren que el agotamiento de los microorganismos intestinales inmunomoduladores contribuye a la enfermedad COVID-19 grave. La microbiota intestinal disbiótica que persiste después de la resolución de la enfermedad podría ser un factor en el desarrollo de síntomas persistentes y/o síndromes de inflamación multisistémica que ocurren en algunos pacientes después de la eliminación del virus.

El refuerzo de las especies intestinales beneficiosas agotadas en COVID-19 podría servir como una vía novedosa para mitigar la enfermedad grave, lo que subraya la importancia de controlar la microbiota intestinal de los pacientes durante y después del COVID-19.

Sabemos que la microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos, principalmente bacterias, alojadas a lo largo del tracto intestinal, donde cumplen un efecto barrera frente a posibles patógenos y, a la vez, modulan la respuesta inmunológica del intestino. Los vínculos entre el SARS-CoV-2 y el sistema digestivo, particularmente sobre cómo interactúa el virus con la microbiota intestinal, es un interrogante que está comenzando a estudiarse a nivel mundial, y plantea la necesidad e interés de examinar el rol y comportamiento de la microbiota en la evolución de dicha infección viral.

Los pacientes con COVID-19 sufren de diferentes manifestaciones clínicas relacionadas al proceso inflamatorio (fiebre, tos, mialgia, fatiga y neumonía) que pueden agravarse hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda o disfunción multiorgánica. Varios estudios han demostrado presencia de síntomas gastrointestinales durante el curso de la enfermedad como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Estos síntomas pueden deberse a la infección directa de los enterocitos por el SARS-CoV-2 a través de un fenómeno del eje intestino-pulmón que involucra el microbioma intestinal y pulmonar o mediante mecanismos inmunorreguladores. Los cambios en la composición taxonómica y la disminución de la diversidad y función de la microbiota intestinal, pueden afectar la inmunidad pulmonar así como la inflamación pulmonar por sí misma puede alterar la microbiota pulmonar autóctona.

Estudios recientes plantearon la hipótesis de que las endotoxinas, los metabolitos de la microbiota, las citoquinas y las

hormonas del intestino podrían llegar al torrente sanguíneo y al nicho pulmonar, en una comunicación bidireccional entre el intestino y el pulmón. El estado inmunológico del huésped está influenciado por la microbiota intestinal y puede influir en el grado de inmunidad a las infecciones virales, incluido el SARS-CoV-2.

Varios pacientes con COVID-19 presentaron síntomas gastrointestinales y las manifestaciones prolongadas, principalmente la diarrea, se correlacionaron inversamente con la disminución de la riqueza y diversidad de la microbiota, asociada con la disregulación inmune y el retraso en la eliminación del SARS-CoV-2. Se especula que la expresión del receptor ACE-2 que requiere el SARS-CoV-2 para ingresar a las células huésped, podría estar modulada por el microbioma intestinal.

Gu *et al.* en China, evaluaron la microbiota intestinal de 30 sujetos COVID-19, 24 pacientes H1N1 y 30 controles sanos. Los sujetos infectados con SARS-CoV-2 tuvieron una disminución en la diversidad de la microbiota intestinal en comparación con los controles, con predominio de géneros oportunistas, como *Actinomyces*, *Rothia*, *Streptococcus* y *Veillonella*, además de una disminución en la abundancia relativa de microbios beneficiosos, como los géneros de *Bifidobacterium*.

Como la disbiosis podría ser un factor esencial en la gravedad de la enfermedad durante el COVID-19, es esencial mantener un intestino sano. Las dietas bajas en fibra y altas en grasas/carbohidratos suelen ser responsables de la disbiosis intestinal, y este cambio en la homeostasis podría ser responsable de una respuesta inmunitaria alterada. Se aconseja una dieta sana y equilibrada, rica en cereales, cereales integrales, legumbres, frutas y verduras a los pacientes de COVID-19 que se encuentren asintomáticos o pacientes con síntomas leves o en cuarentena. La correlación inversa entre el consumo de fibra dietética y los niveles séricos de proteína C reactiva, IL-6, IL-18 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), que son fuertes citoquinas inflamatorias, es la razón principal por la cual enfatizar este tipo de dieta.

Hay un número creciente de estudios que evalúan el efecto de la administración de probióticos/prebióticos en la reducción de la incidencia, duración y gravedad de las infecciones respiratorias virales. En vista del conocimiento actual, se está investigando la modulación de la microbiota como una posible terapia adyuvante para COVID-19. El potencial uso de probióticos, microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped, está respaldado por estudios experimentales, metaanálisis y ensayos clínicos sobre virus de influenza, rinovirus y virus sincicial respiratorio. Aunque los mecanismos no se han determinado en la infección por SARS-CoV-2, algunas cepas probióticas presentan propiedades antivirales en otros coronavirus. Además de prevenir las infecciones de las vías respiratorias inferiores y

superiores, los probióticos podrían ayudar en el tratamiento de la diarrea asociada con la infección por SARS-CoV-2 en sí misma o causada por los antibióticos utilizados para tratar las infecciones pulmonares secundarias. La mejora de la microecología intestinal y el proceso de eubiosis mediante la ingesta de probióticos puede promover un sistema inmunológico regulado y prevenir una inflamación excesiva o infecciones secundarias.

Algunas cepas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus paracasei* y *L. rhamnosus* reducen la aparición de infecciones respiratorias, como H1N1, H3N2 y H5N1 al potenciar las respuestas inmunitarias de la vacuna. Esta mejora de las interacciones entre la microbiota y el sistema inmunológico de las mucosas también podría beneficiar las respuestas inmunitarias a la vacunación contra el virus SARS-CoV-2. Sin embargo, aunque se plantea la hipótesis de que la disbiosis o la modulación de la microbiota podrían afectar potencialmente la eficacia de las vacunas COVID-19, hasta la fecha, no existen estudios publicados sobre la relación entre la microbiota intestinal y pulmonar y la vacunación contra esta infección.

La microbiota intestinal sana, entonces, puede controlar la infección pulmonar causada por el SARS-CoV-2 al producir una gran cantidad de células inmunes en comparación con un número menor de células inmunitarias por disbiosis de la misma. Los probióticos y prebióticos de la dieta son los moduladores cruciales en la regulación del entorno microbiano intestinal y podrían ser favorables para mantener la homeostasis modificando la infección por SARS-CoV-2. El propósito de los probióticos y otras formas de modular la microbiota intestinal en COVID-19 exige más exploraciones, particularmente ensayos clínicos controlados, doble ciego y aleatorizados, que incluyan cohortes más grandes en diferentes edades y cursos de enfermedad.

Bibliografía

- Dove ML, Jaggi P, Kelleman M, Abuali M, Ang JY, Ballan W, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: survey of protocols for early hospital evaluation and management. *J Pediatr*. 2021; 229: 33-40. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.026.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020; 383(4): 347-58. doi: 10.1056/NEJMoa2021756.
- Esposito S, Principi N. Multisystem inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2. *Paediatr Drugs*. 2021; 23(2): 119-29. doi: 10.1007/s40272-020-00435-x
- Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(10): 2669-78. doi: 10.1093/cid/ciaa709.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Basiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(11): 1791-805. doi: 10.1002/art.41454.
- Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021; 41(1): 19-32. doi: 10.1007/s00296-020-04749-4.
- Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*. 2021; 13(4): 700. doi: 10.3390/v13040700.
- Yamamoto S, Saito M, Tamura A, Prawisuda D, Mizutani T, Yotsuyanagi H. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2021; 16(6): e0253293. doi: 10.1371/journal.pone.0253293.
- Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70(4): 698-706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
- Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159(3): 944-55. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.

Evidencia del uso de probióticos y nuevas guías de la WGO

Francisco Guarner

Centro Médico Teknon. Barcelona, España.

Correspondencia: fguarner@telefonica.net

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):257-258

Resumen

Hace más de un siglo, microbiólogos y médicos de distintas partes del mundo (Elie Metchnikoff, Alfred Nissle, Henri Boulard, Minoru Shirota, Henry Tissier) propusieron que ciertos microorganismos, especialmente las bacterias fermentadoras productoras de ácido láctico y algunas levaduras, eran buenas para la salud y podían utilizarse para prevenir o tratar enfermedades. El término probiótico se acuñó muchos años después y fue definido por un grupo de expertos convocado por FAO/OMS como micro-organismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, son beneficiosos para la salud del hospedador⁽¹⁾.

El grupo de experto de FAO/OMS también estableció a principios de nuestro siglo XXI los criterios que se deben aplicar para que un microorganismo pueda denominarse propiamente 'probiótico'. Estos criterios incluyen la perfecta caracterización del microorganismo a nivel de género, especie y cepa, y la investigación de su seguridad y eficacia, incluyendo ensayos controlados, aleatorizados y a doble ciego, de características similares a los que se realizan para evaluar los fármacos. Estos criterios han sido asumidos universalmente por las sociedades científicas internacionales (ISAPP, WGO, SIAMPYP, etc.)⁽²⁾.

Hoy en día, una búsqueda de ensayos clínicos en humanos en PubMed muestra que se han publicado varios miles de ensayos con probióticos. Aunque estos estudios son heterogéneos en cuanto a las cepas y poblaciones incluidas, la evidencia acumulada soporta la opinión de que los beneficios atribuibles a los probióticos pueden y deben demostrarse y medirse con criterios científicos.

En marzo de 2023 salió publicada la Guía actualizada de WGO sobre Probióticos y Prebióticos en Gastroenterología⁽³⁾. La versión original en inglés y su traducción al español están disponibles en la web de la WGO, y se pueden descargar gratuitamente en formato PDF. En la dirección del proyecto han participado Hania Szajewska, pediatra clínica e investigadora de la Universidad Médica de Varsovia, Polonia, Mary Ellen Sanders, investigadora de Centennial, Estados Unidos, y directora de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP), y el autor de este artículo. El equipo de revisión de expertos internacionales estuvo formado por Henry Cohen (Uruguay), Rami Elia-kim (Israel), Claudia Herrera-de Guise (Guatemala), Tarkan Karakan (Turquía), Dan Merenstein (Estados Unidos), Alejandro Piscoya (Perú), Balakrishnan Ramakrishna (India) y Seppo Salminen (Finlandia).

La Guía tiene por objeto proporcionar información específica sobre probióticos y prebióticos que pueden aportar beneficios en el área de la salud gastrointestinal. Pretende ser de consulta para médicos, farmacéuticos, dietistas, enfermeras y otros profesionales de la salud de todo el mundo, que deseen integrar probióticos y prebióticos de manera basada en la evidencia en su trabajo diario.

Para la actualización de 2023 se revisaron alrededor de 800 entradas bibliográficas de trabajos publicados en el período 2017-2021. El equipo de revisión adoptó los criterios establecidos por expertos de la FAO/OMS en 2002 para la evaluación de micro-organismos probióticos. La Guía informa sobre probióticos o prebióticos que mostraron eficacia en al menos un ensayo controlado. No se incluyen

los ensayos que no mostraron beneficios. Las tablas 8 y 9 resumen la evidencia para su empleo en adultos y en niños, respectivamente. El nivel de evidencia se gradúa de 1 a 3: Nivel 1, si la evidencia está respaldada por una revisión sistemática de ensayos controlados; Nivel 2, si hay varios ensayos con efecto consistente, pero no hay revisión sistemática, y Nivel 3, cuando sólo hay un único ensayo controlado.

El lector encontrará información sobre el empleo de probióticos y prebióticos en diarrea (aguda, asociada a antibióticos, asociada a *C. difficile*, por radioterapia, por nutrición enteral, nosocomiales), enfermedad diverticular, enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos funcionales (intestino irritable, estreñimiento, dolor abdominal), calidad de vida relacionada con la salud digestiva, cólico infantil, infección por *H. pylori*, encefalopatía hepática, esteatohepatitis no alcohólica, enterocolitis necrotizante.

Esta guía de la WGO está siendo adaptada para incluirla en la aplicación de la UEG⁽⁴⁾. La aplicación se descarga desde la web de la UEG y permite consultar las guías desde el móvil.

Bibliografía

1. Joint FAO/WHO Expert Consultation. Probiotics in food. En: FAO Food and Nutrition Paper 85. 2006. p. 1-50.
2. 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.
3. World Gastroenterology Organisation. WGO Practice Guideline. Probiotics and Prebiotics. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics>
4. United European Gastroenterology. GI Guidelines App. Disponible en: <https://ueg.eu/quality-of-care/search-guidelines/gi-guidelines-app>

Postbióticos: clarificando la definición de ISAPP

Gabriel Vinderola

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

Correspondencia: gvinde@fiq.unl.edu.ar

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):259-262

Introducción

El término postbióticos tiene aún interpretaciones diversas en la comunidad científica y en el campo del marketing de productos comerciales. Para algunas personas significa “metabolitos producidos por los probióticos”, para otras “metabolitos producidos por la microbiota intestinal”, mientras que para otros refiere a “microorganismos no viables capaces de otorgar un efecto benéfico para la salud”. En 2021, la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP, por su sigla en inglés) propuso una definición para el término postbiótico, según la cual un postbiótico es “*un preparado de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confiere un beneficio para la salud del huésped*”⁽¹⁾. Un grupo de investigadores publicó una crítica a esta definición, donde manifestaron preocupaciones sobre la alineación de esta definición con las definiciones anteriores, así como dudas sobre la terminología⁽²⁾. En respuesta a esta crítica, se publicó otro artículo⁽³⁾, el cual invito a leer, además de un artículo posterior con otras clarificaciones⁽⁴⁾, para tener una apreciación más completa de esta temática. Luego, han surgido una serie de preguntas e interpretaciones incorrectas de la definición en diversos foros, como mesas redondas y debates en reuniones científicas, comentarios en redes sociales y comunicaciones personales. La definición de ISAPP tuvo que sintetizar, en menos de 20 palabras, el contenido del artículo completo que la acompañaba, de más de 9.000 palabras (sin incluir referencias), por lo que en una definición se pueden perder muchos matices, es por eso que se recomienda la lectura completa del artículo⁽¹⁾. El objetivo

de esta comunicación es responder a algunas de las preguntas más frecuentes sobre la definición de postbióticos de ISAPP, en relación a la justificación, el alcance, la redacción utilizada y la aplicación comercial del concepto de postbióticos. La intención es que, al recorrer estas preguntas recurrentes, se pueda obtener más claridad en relación al concepto de postbióticos.

¿En qué se centra la definición de ISAPP?

La definición de postbióticos de ISAPP se focaliza en el papel beneficioso para la salud que se puede obtener de la administración de microorganismos inanimados, no viables o inactivados, y de las estructuras celulares que los componen, sus “componentes”, según la redacción de la definición. Derivado del griego, el prefijo “post” significa “después” y la palabra “biótico” significa “seres vivos”, lo que indica que un postbiótico debe referirse a algo que estaba vivo, y ya no lo está, o está inanimado. Este entendimiento etimológico del término postbiótico no concuerda con la alegación popular que un postbiótico es un metabolito producido por un probiótico o por la microbiota, ya que un metabolito es una sustancia que nunca estuvo “viva”. Por lo tanto, el panel de ISAPP consideró que el término postbiótico describía más adecuadamente al microorganismo inanimado que a los metabolitos que el microorganismo, estando vivo, produce. El hecho de que la definición incluya también los componentes microbianos obedece al reconocimiento de que el proceso de inactivación de microorganismos vivos puede dar lugar a fragmentos celulares (obtenidos por altas

presiones, por ejemplo), o a un grupo diverso de compuestos y estructuras potencialmente funcionales, no necesariamente una célula intacta inanimada. Individualmente, se entiende que algunos de estos componentes tienen efectos directos en la fisiología del huésped, como estructuras de la pared celular como los ácidos lipoteicoicos, quienes intervienen en la inmunomodulación⁽⁵⁾.

¿Qué sucede con los metabolitos?

En toda definición debe existir un claro y adecuado espectro de inclusión y exclusión. En otras palabras, que es lo que la definición incluye y que no. Aunque todos los compuestos microbianos putativamente bioactivos pueden estar potencialmente contenidos en un preparado de microorganismos inanimados, una pregunta relevante es: ¿hasta qué punto puede fraccionarse, separarse y purificarse un preparado antes de que deje de ser un postbiótico? ¿Cuáles estructuras o componentes celulares deben estar presentes? Las estructuras celulares, como las paredes o fragmentos celulares, se consideraron estrechamente relacionadas con el concepto y el mecanismo de acción de los microorganismos no viables, por lo que sería apropiado denominar postbiótico a un preparado que contuviera restos celulares estructurales. Sin embargo, los metabolitos purificados, como las vitaminas o los ácidos grasos de cadena corta, se consideran demasiado alejados del concepto de postbiótico: un preparado complejo de componentes microbianos, lo que conceptualmente difiere de una sustancia química aislada, pura, como el ácido butírico, por ejemplo. Este tipo de preparados simples, basados únicamente en metabolitos puros, están alejados de la compleja bioactividad que puede esperarse de estructuras microbianas inanimadas. Además, sería poco factible poder distinguir al ácido butírico producido por un microorganismo, del ácido butírico producido por síntesis química, lo que ocasionaría la paradoja, o el contrasentido, de que uno sea considerado un postbiótico mientras que el otro, con la misma estructura química, no.

En el caso de los metabolitos simples, pueden aplicarse nombres ya disponibles para sustancias químicas individuales (por ejemplo, su propio nombre químico: ácido butírico, plantaricina A), o nombres colectivos como metabolitos, o filtrados libre de células para preparaciones más complejas que no contengan componentes microbianos. De hecho, podrían acuñarse nuevos términos como “metabióticos”, por ejemplo, junto con una definición adecuada, para “*metabolitos capaces de conferir un beneficio para la salud cuando se administran en cantidades adecuadas*”.

¿A qué se denomina “componentes”?

El término “componentes” se refiere a las estructuras de la célula, no a los metabolitos solubles, intracelulares o secretados al medio externo. Los componentes pueden ser fragmentos celulares. Dichos fragmentos contienen probablemente compuestos de la pared celular microbiana, como

lípidos de la membrana celular, peptidoglicanos y ácidos teicoicos. Los metabolitos, por su parte, son sustancias producidas por los microbios que pueden encontrarse dentro de la célula o ser excretadas y, por tanto, externas a la célula. Los metabolitos pueden incluir ácidos grasos de cadena corta, vitaminas o bacteriocinas. Estos metabolitos no se consideran componentes celulares en el contexto de esta definición. Los exopolisacáridos son un caso interesante en el que esta distinción es menos clara. Los exopolisacáridos pueden ser producidos por el microorganismo y estar estructuralmente asociados a la célula, por lo tanto, serían parte del preparado. Pero un exopolisacárido secretado al medio, purificado y aislado, no se considera un postbiótico. La diferencia radica en estar íntimamente asociado a la estructura microbiana en el preparado.

¿Puede haber metabolitos en un preparado postbiótico?

Sí, pueden ser parte del preparado, pero los metabolitos no son componentes obligatorios de un postbiótico. La definición de la ISAPP no excluye a los metabolitos del preparado (o preparación), tampoco se pronuncia sobre la presencia o ausencia de metabolitos. Pero la definición deja claro que un metabolito microbiano por sí solo no constituye un postbiótico. Los metabolitos producidos durante la fabricación industrial de un postbiótico pueden estar presentes y contribuir a la funcionalidad del postbiótico. No se exige que se elimine ningún metabolito del preparado, lo que supondría una carga tecnológica innecesaria durante la producción del postbiótico. Lo mismo aplica para los probióticos, los metabolitos producidos durante la fermentación pueden estar presentes en el producto probiótico final, sin embargo, no hacen parte de la definición, la cual se focaliza en microorganismos vivos.

¿Por qué se eligió el término postbiótico para referirse a microbios inanimados cuando se habían utilizado otros términos?

Con anterioridad a la definición de ISAPP se habían empleado diversos términos para hacer referencia a microorganismos inactivados que conferían algún tipo de beneficio en su ámbito de aplicación. Dichos términos incluían *heat-killed probiotics*, *heat-treated probiotics*, *heat-inactivated probiotics*, *tyndallized probiotics*, *ghost probiotics* o *paraprobiotics*. El panel observó⁽³⁾ que ninguno de estos términos estaba adecuadamente definido o que en algunos casos su alcance estaba indebidamente limitado tecnológicamente, y determinó que el término “postbiótico” se refería más correctamente a microorganismos inactivados en el sentido de que significa “después de la vida”. Una limitación de los términos que incluían el sufijo *probiotic* era el requisito, implícito, de que estos microorganismos inactivados se produjeran a partir de una cepa progenitora probiótica. Este enfoque plantea el

trabajo adicional de demostrar, primero, que la cepa progenitora es un probiótico, antes de estudiar sus propiedades funcionales como cultivo inanimado.

¿Por qué se incluyó el término preparado en la definición?

La actividad biológica de un producto postbiótico viene determinada por algo más que la identidad de la cepa progenitora. El panel anticipó que el proceso tecnológico aplicado para poner fin a la viabilidad celular (por ejemplo, calor, alta presión, radiación) podría tener un impacto importante en la funcionalidad del producto, como lo demostraron Wong y Ustunol⁽⁶⁾. El término “preparado”, o preparación, pretende advertir que los procesos tecnológicos de inactivación de la viabilidad celular pueden influenciar en las propiedades del postbiótico. El hecho de que el proceso de inactivación pueda influir en la funcionalidad de un microorganismo no viable se descartó expresamente en la definición de paraprobióticos de 2011⁽⁷⁾. En su artículo, los autores afirman que “una vez demostrado un beneficio para la salud, la asignación de un producto a la categoría de paraprobiótico no debería verse influida por los métodos utilizados para la inactivación del microorganismo”, lo cual no está respaldado por la ciencia actual, constituyendo así una importante limitación de esa definición del término “paraprobiótico”.

¿Existen en el mercado productos que se ajusten al concepto de postbióticos definido por ISAPP?

Existen actualmente varios productos comerciales constituidos por microorganismos inanimados, con o sin metabolitos, con ensayos clínicos que demuestran su eficacia para aplicaciones intestinales, cutáneas o del tracto respiratorio. Algunos ejemplos incluyen una fórmula infantil fermentada que contiene *Bifidobacterium breve* C50- y *Streptococcus thermophilus* 065 inactivados por secado por aspersión⁽⁸⁾, una combinación de *Limosilactobacillus fermentum* CNCM MA65/4E-1b y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *delbrueckii* CNCM MA65/4E-2z, inactivados por calor, que incluye a sus metabolitos de fermentación⁽⁹⁾, una cepa de *Aspergillus oryzae* inactivada por secado por aspersión, que incluye también a los metabolitos fúngicos⁽¹⁰⁾, un fermentado de una cepa de *Sacharomyces cerevisiae*, inactivada por calor⁽¹¹⁾, *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 inactivado por calor⁽¹²⁾, *L. paracasei* MCC1849 inactivado por calor⁽¹³⁾, un lisado de *L. sakei* proBio65⁽¹⁴⁾, *Akkermansia muciniphila* pasteurizada⁽¹⁵⁾, lisados de *Vitreoscilla filiformis* para aplicaciones cutáneas⁽¹⁶⁾ o una mezcla de lisados de microorganismos patógenos para potenciar la inmunidad de las vías respiratorias⁽¹⁷⁾, entre otros.

Conclusión

Los postbióticos, tal y como los concibe ISAPP, poseen una definición consistente en términos científicos, permiten

la innovación en el desarrollo de productos, la conceptualización del término postbiótico es coherente con su etimología y se ajusta a los microorganismos no viables que se están investigando activamente, así también como a los productos del mercado que contienen microorganismos no viables o sus componentes (lisados celulares). Debido a la existencia de términos alternativos para microorganismos no viables, y de las diferentes definiciones del término postbiótico, se han manifestado ciertas confusiones, interpretaciones erróneas y objeciones a la definición de la ISAPP. En este documento se han abordado algunos temas claves surgidos de estas manifestaciones, esperando que se haya logrado transmitir una mayor claridad al respecto. La definición, tal y como está redactada, pretende ser un reflejo conciso de un concepto polifacético complejo. Para comprender plenamente lo que implica la definición, es necesario leer el documento completo en el que se publicó la misma, ya que no todo puede comunicarse en una definición de menos de 20 palabras. No obstante, sigue habiendo complejidades por abordar, algunas de las cuales son comunes a otros bióticos. Por ejemplo, se han manifestado dudas sobre cuales componentes, dentro de un postbiótico, son los responsables del beneficio para la salud. Una situación similar existe con un producto probiótico multicepa. Aunque se haya demostrado que tal producto confiere un beneficio para la salud, puede desconocerse exactamente en qué medida cada cepa es responsable del beneficio. Lo que se pretende con la definición de ISAPP es crear un mayor consenso en torno al concepto emergente de los postbióticos, con el objetivo de consolidar el área, proporcionando un lenguaje y entendimiento común, útil para comunicar la investigación en curso, los productos disponibles y facilitar las acciones de los entes reguladores al momento de incorporar este concepto a la legislación.

Bibliografía

1. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. e International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(9): 649-67.
2. Aguilar-Toalá JE, Arioli S, Behare P, Belzer C, Berni Cananu R, Chatel JM, et al. Postbiotics - when simplification fails to clarify. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(11): 825-6.
3. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. Reply to: Postbiotics - when simplification fails to clarify. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(11): 827-8.
4. Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. e concept of postbiotics. *Foods.* 2022; 11(8): 1077.
5. Shiraiishi T, Yokota S, Fukiya S, Yokota A. Structural diversity and biological significance of lipoteichoic acid in Gram-positive bacteria: focusing on beneficial probiotic lactic acid bacteria. *Biosci Microbiota Food Health.* 2016; 35(4): 147-61.
6. Wong C, Ustunol Z. Mode of inactivation of probiotic bacteria affects interleukin 6 and interleukin 8 production in human intestinal epithelial-like caco-2 cells. *J Food Protect.* 2006; 69(9): 2285-8.
7. Taverniti V, Guglielmetti S. e immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept. *Genes Nutr.* 2011; 6(3): 261-74.

8. Szajewska H, Kolodziej M, Skórka A, Piecik-Lech M. Infant formulas with postbiotics: An updated systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022; 74(6): 823-29.
9. Malagón-Rojas JN, Mantziari A, Salminen S, Szajewska H. Postbiotics for preventing and treating common infectious diseases in children: A systematic review. *Nutrients.* 2020; 12(2): 389.
10. Rius AG, Kaufman JD, Li MM, Hanigan MD, Ipharraguerre IR. Physiological responses of Holstein calves to heat stress and dietary supplementation with a postbiotic from *Aspergillus oryzae*. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 1587.
11. Pinheiro I, Robinson L, Verhelst A, Marzorati M, Winkens B, van den Abbeele P, et al. A yeast fermentate improves gastrointestinal discomfort and constipation by modulation of the gut microbiome: results from a randomized double-blind placebo-controlled pilot trial. *BMC Complement Altern Med.* 2017; 17(1): 441.
12. Andresen V, Gschossman J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(7): 658-66.
13. Maehata H, Arai S, Iwabuchi N, Abe F. Immuno-modulation by heat-killed *Lactocaseibacillus paracasei* MCC1849 and its application to food products. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021; 35: 20587384211008291.
14. Rather IA, Kim BC, Lew LC, Cha SK, Lee JH, Nam GJ, et al. Oral administration of live and dead cells of *Lactobacillus sakei* proBio65 alleviated atopic dermatitis in children and adolescents: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021; 13(2): 315-26.
15. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019; 25(7): 1096-103.
16. Gueniche A, Liboutet M, Cheilian S, Fagot D, Juchaux F, Breton L. *Vitreoscilla filiformis* extract for topical skin care: A review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 747663.
17. Kaczynska A, Klosinska M, Janeczek K, Zarobkiewicz M, Emeryk A. Promising immunomodulatory effects of bacterial lysates in allergic diseases. *Front Immunol.* 2022; 13: 907149.

Obesidad y microbiota

Ana I. Burguete-García

Instituto Nacional de Salud Pública. México.

Correspondencia: aburguete@insp.mx

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):263-264

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial, considerada actualmente como un problema prioritario de salud pública⁽¹⁾. Actualmente se ha evidenciado que además de los factores de riesgo como dieta, sedentarismo y característica genéticas, alteraciones en la composición de la microbiota intestinal (MI) están asociadas al desarrollo de obesidad y otras comorbilidades⁽²⁾. En la composición de la MI se reconocen principalmente cuatro filos bacterianos que la componen: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*⁽³⁾. La MI participa en la regulación de energía, su principal función es su capacidad de extraer la energía proveniente de la fibra dietética (o carbohidratos complejos) volviéndola disponible para el organismo; la fermentación de estos sustratos libera ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acetato, butirato y propionato. Estos AGCC se utilizan como fuente de energía para el propio epitelio intestinal (butirato) así como para otros órganos⁽³⁾.

Ley y colaboradores, en 2005, analizaron la composición de la MI de acuerdo al grado de adiposidad en ratones C57BL/6J, observando que en los ratones obesos hubo una disminución estadísticamente significativa del 50% del filo *Bacteroidetes* y un aumento de la proporción de *Firmicutes*, en comparación con los ratones delgados⁽⁴⁾.

Turnbaugh y colaboradores evaluaron mediante secuenciación masiva del DNA bacteriano proveniente de ratones homocigotos a la mutación del gen de leptina *ob/ob*, y dos grupos de ratones delgado *ob/+* y *+/+* en quienes trasplantaron MI de los ratones obesos. Los resultados obtenidos arrojaron que los ratones receptores de la microbiota intestinal de ratones obesos, tuvieron mayor concentración de AGCC (butirato y acetato) y una abundancia relativa significativamente

mayor de *Firmicutes* en comparación con la microbiota *+/+* ($p=0,05$), concluyendo que las bacterias pertenecientes al filo *Firmicutes* tienen mayor capacidad de extracción de energía; además de ser las mayores productoras de butirato⁽⁵⁾.

Posterior a los hallazgos antes mencionados, Ley y colaboradores analizaron la relación entre la MI y la adiposidad en 12 personas con obesidad y grupo control de personas delgadas. A los participantes se les expuso a dos tipos de dieta (baja en grasa-FAT-R o baja en carbohidratos-CARB-R) y se monitoreó la MI por 12 meses. En la medición basal las personas con obesidad tenían una proporción menor de *Bacteroidetes* ($p<0,001$) y mayor proporción de *Firmicutes* ($p=0,002$) en comparación al grupo control; al año de seguimiento se obtuvo un incremento de *Bacteroidetes* ($p<0,001$) y una disminución de *Firmicutes* ($p=0,002$) independiente al tipo de dieta⁽⁶⁾.

En 2011, Milion y colaboradores analizaron las bacterias intestinales *M. smithii*, los géneros *Lactobacilos* y el género *Bifidobacterium*, bajo la hipótesis que el consumo desmedido de probióticos puede promover la obesidad al alterar la diversidad de MI, en muestras de heces de 68 pacientes obesos y 47 controles; demostrando que la microbiota caracterizada por una mayor abundancia de *L. reuteri* (OR= 1,79 IC95% 1,03-3,10) se asocia con el desarrollo de obesidad; por otro lado, encontraron mayor UFC/mL de *Lactobacillus paracasei* en los controles ($p=0,004$) y *L. reuteri* se observó en mayor proporción en los obesos⁽⁷⁾.

El mismo grupo de investigación de Milion y colaboradores analizaron 263 pacientes de los cuales 134 eran obesos, 38 con sobrepeso, 76 delgados y 15 sujetos anoréxicos. En este estudio confirmaron que hay una correlación positiva de 0,25 de las concentraciones del género *Lactobacilo* con el

IMC ($p=0,03$); dentro de este género se encuentra la especie bacteriana *L. reuteri*, la cual tuvo una correlación positiva de 0,44 con el IMC ($p=0,004$). Por lo que, este nuevo estudio proporciona más evidencia de la asociación de las altas concentraciones de *L. reuteri* con obesidad (OR= 5,31; IC95% 1,04-27,1) y con el IMC > 25 (kg/m²) (OR= 8,07; IC95% 2,06-31,5); y en las personas delgadas se observaron asociaciones significativas con concentración mayor del filo Bacteroidetes (OR= 0,51; IC95% 0,30-0,87), *B. animalis* (OR= 0,22; IC95% 0,05-1,03), en comparación con las personas delgadas⁽⁸⁾.

Nuestro grupo del Instituto Nacional de Salud Pública, en un estudio que incluyó a 1.142 niños (de 6 a 12 años de edad) que fueron clasificados por grado de adiposidad, antropometría, y marcadores cardiometabólicos, observamos que los niños con menor abundancia relativa de Bacteroidetes ($p=0,001$) tienen un 48% mayor posibilidad de desarrollar obesidad; por otro lado, los niños con mayor abundancia del filo Firmicutes tienen mayor posibilidad de desarrollar obesidad (OR= 1,53; $p<0,003$). De acuerdo al efecto de la dieta, se obtuvo que la alta abundancia de firmicutes y consumo de dieta no saludable impactan de manera contundente en el desarrollo de obesidad (OR= 1,98; $p=0,006$); por otro lado, observamos que alta abundancia de Bacteroidetes disminuye en un 51% la posibilidad de obesidad, aun cuando consumían el patrón de dieta no saludable⁽⁹⁾. Posteriormente evaluamos las asociaciones entre la ingesta de fructosa y *L. reuteri* con adiposidad y marcadores cardiometabólicos en niños, observando que una alta abundancia de *L. reuteri* y el consumo alto de fructosa proveniente de la dieta contribuyen directamente al desarrollo de adiposidad (IMC, $p<0,02$; circunferencia de cintura, $p<0,001$); por otro lado, una abundancia alta de *L. reuteri* y alto porcentaje de fructosa se asocia de forma indirecta (a través de circunferencia de cintura) con el aumento de concentraciones de marcadores de riesgo cardiometabólico, como glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, HOMA-IR y en la disminución de colesterol HDL⁽¹⁰⁾. Por ello, un aumento del filo Firmicutes o especies pertenecientes este filo impactan en la salud nutricional y al estado de inflamación del humano. Así mismo, observamos que las concentraciones de TNF- α y una abundancia alta de Firmicutes correlacionan positivamente con el grado de adiposidad ($p=0,002$) y los niveles de TNF- α con baja abundancia de Bacteroidetes se correlacionan positivamente con adiposidad ($p=0,01$), lo que concluye

que un perfil de MI caracterizado con una abundancia alta de Firmicutes contribuye a la inflamación crónica por el incremento de las concentraciones de TNF- α ⁽¹¹⁾.

Ante esta evidencia podemos concluir que la población infantil se encuentra en un panorama poco favorable sobre los factores que podrían conferir el desarrollo de obesidad, por lo que es de gran importancia tener una mejor comprensión del papel de la MI, para proporcionar una mejor oportunidad de prevenir obesidad y diversas comorbilidades desde etapas tempranas.

Bibliografía

1. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB, Gómez-Acosta LM, Morales-Rúan MC, Hernández-Ávila M, et al. Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en México, actualización de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Salud Publica Mex. 2018; 60(3): 244-53.
2. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. Mayo Clin Proc. 2008; 83(4): 460-9.
3. Gotteland M. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. Rev Chil Endocrinol Diabetes. 2013; 6(4): 155-62.
4. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(31): 11070-5.
5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006; 444(7122): 1027-31.
6. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 444(7122): 1022-3.
7. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. Int J Obes (Lond). 2012; 36(6): 817-25.
8. Million M, Angelakis E, Maraninchi M, Henry M, Giorgi R, Valero R, et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. Int J Obes (Lond). 2013; 37(11): 1460-6.
9. Estrada-Velasco BI, Cruz M, García-Mena J, Valladares Salgado A, Peralta Romero J, Guna Serrano MR, et al. Childhood obesity is associated to the interaction between firmicutes and high energy food consumption. Nutr Hosp. 2015; 31(3): 1074-81.
10. Huerta-Ávila EE, Ramírez-Silva I, Torres-Sánchez LE, Díaz-Benítez CE, Orbe-Orihuela YC, Lagunas-Martínez A, et al. High relative abundance of *Lactobacillus reuteri* and fructose intake are associated with adiposity and cardiometabolic risk factors in children from Mexico City. Nutrients. 2019; 11(6): 1207.
11. Orbe-Orihuela YC, Lagunas-Martínez A, Bahena-Román M, Madrid-Marina V, Torres-Poveda K, Flores-Alfaro E, et al. High relative abundance of firmicutes and increased TNF- α levels correlate with obesity in children. Salud Publica Mex. 2018; 60(1): 5-11.

Cirugía bariátrica y microbiota

Ernesto Salgado Sánchez, Alejandro Lira Cerda, Jesús Santiago Gracia Ruiz,
Natalia Alejo Córdoba, Andrea Salgado Filloy

Hospital Ángeles Puebla. Puebla, México.

Correspondencia: E. Salgado Sánchez (drernestosalgado@hotmail.com)

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):265-267

La obesidad y la cirugía bariátrica

La obesidad es más que una condición provocada por un exceso de grasa corporal; es un problema complejo, el cual se ha descrito como una disfunción del control homeostático del balance energético, siendo así, una etiología multifactorial compleja.

La primera recomendación clínica para los pacientes obesos es aumentar la actividad física en combinación con modificaciones en la dieta. Sin embargo, a los pacientes con un índice de masa corporal de 25 kg/m² o más de 27 kg/m² que tienen comorbilidades y han intentado dieta y actividad física sin éxito, se les puede prescribir medicamentos para disminuir de peso. Los pacientes con un índice de masa corporal mayor de 35 kg/m² o más y 30 kg/m² que tienen comorbilidades son candidatos a cirugía bariátrica. La cirugía no solo logra una disminución de peso persistente, sino que también ayuda al control metabólico y manejo de enfermedades a largo plazo como diabetes, dislipidemia e hipertensión en pacientes obesos⁽²⁾.

La gastrectomía en manga y el bypass gástrico constituyen la mayoría de los procedimientos quirúrgicos realizados en el mundo. Los efectos de estos procedimientos se deben a la restricción calórica al manipular el estómago reduciendo su tamaño y a la disminución en la absorción que se genera al modificar la longitud del intestino delgado.

La obesidad y la microbiota gastrointestinal

Uno de los aspectos menos estudiados de la patología de la obesidad es la interacción con la microbiota gastrointestinal, la dinámica de la digestión, el gasto de energía y los mecanismos neurológicos que delimitan la preferencia dietética.

Existen alteraciones específicas en la microbiota del tracto gastrointestinal de los pacientes obesos en comparación con los individuos delgados. El paciente obeso tiene abundantes firmicutes y menos bacteroidetes que los individuos delgados. Los pacientes obesos también comparten un patrón de microbiota específico, que no está completamente identificado⁽³⁾.

Estas modificaciones pueden estar causadas por dietas poco variadas y abundantes en grasa, favoreciendo el crecimiento de firmicutes. Además, la microbiota a través de los ácidos grasos de cadena corta, es capaz de comunicarse con el sistema nervioso central e intervenir en las señales de saciedad y hambre.

La cirugía bariátrica y la microbiota gastrointestinal

Actualmente es la opción más eficaz de tratamiento para la disminución de peso sostenida y la resolución de comorbilidades en individuos clasificados. Los procedimientos bariátricos alteran la microbiota intestinal; algunas bacterias intestinales promueven una absorción más eficiente de nutrientes que otras y facilitan la señalización del sistema nervioso central que puede influir en el metabolismo de las sales biliares y la secreción de hormonas intestinales, lo que afecta el equilibrio energético.

La cirugía bariátrica produce modificaciones de la anatomía gastrointestinal que provoca la disminución de la ingesta de alimentos y altera la producción de hormonas. Estos efectos son mediados por la microbiota intestinal y las sales biliares. Las modificaciones de cada uno de estos factores provocan, a su vez, cambios metabólicos que afectan al huésped.

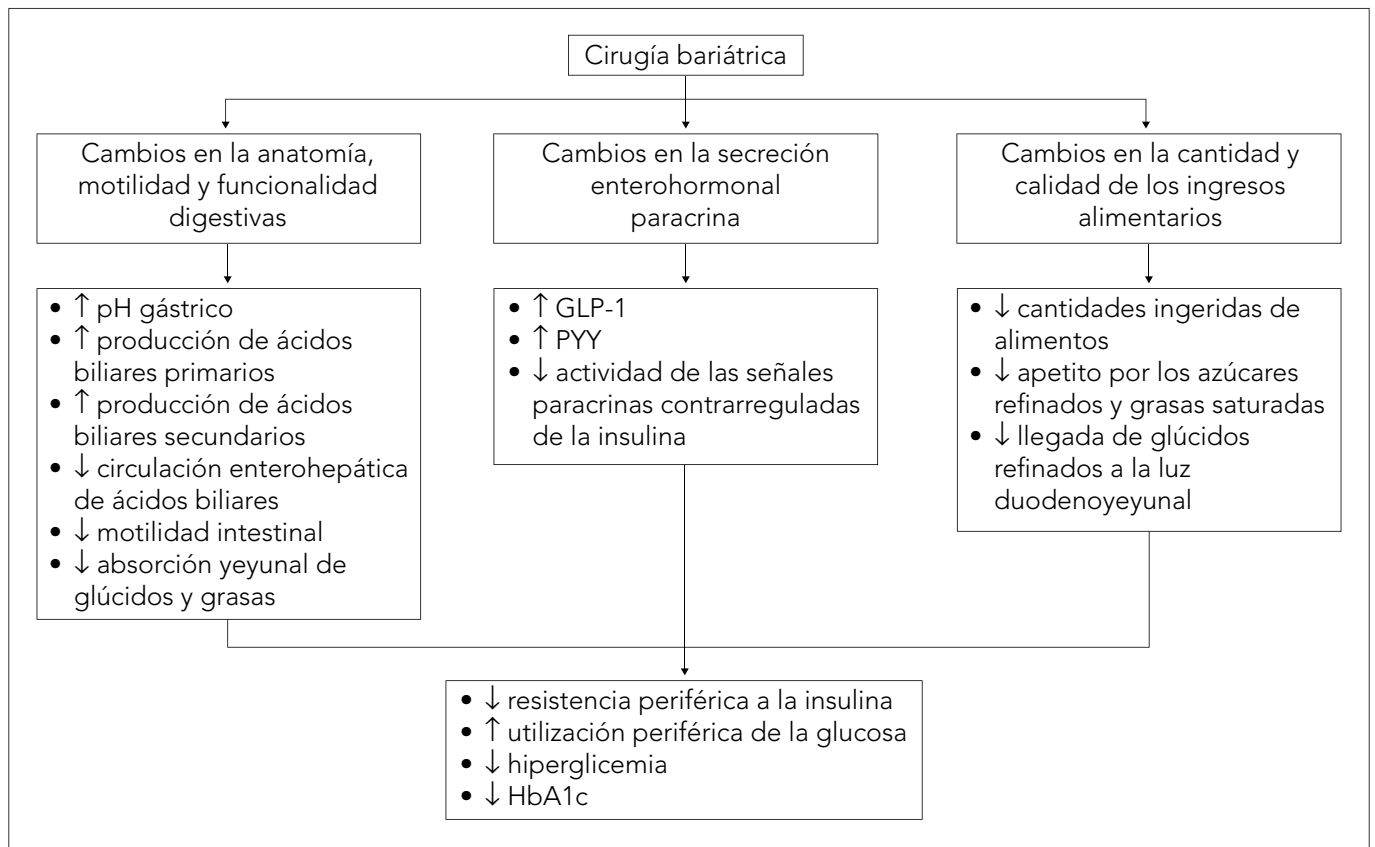


Figura 1. Repercusión de la cirugía bariátrica sobre la anatomía y la actividad del sistema gastrointestinal⁽⁴⁾.

Factores que afectan el cambio en la microbiota después de la cirugía bariátrica

El mecanismo más comúnmente considerado es el cambio en la ingesta dietética. La dieta puede tener una fuerte influencia en la composición fúngica intestinal⁽⁵⁾. Existe una asociación entre las alteraciones en la microbiota intestinal con las modificaciones del apetito, la alimentación hedónica y la preferencia por los alimentos.

Otro factor que afecta a la microbiota son los cambios de pH, ya que hay una disminución de las secreciones ácidas después de la cirugía, por lo tanto, un aumento del pH debido al tamaño reducido del estómago, lo que hace que la barrera gástrica sea un mejor ambiente para la proliferación de la microbiota oral; se ha mencionado que los microbios pueden pasar por alto el estómago y su entorno hostil y así crecer en el intestino distal.

Las sales biliares están consideradas un factor que afecta en la microbiota, ya que pueden determinar la composición de la microbiota intestinal a través de la alteración de la integridad de la pared bacteriana. Las diferencias en la técnica quirúrgica pueden dar lugar a diferentes niveles de sales biliares.

El aumento de hidrolasa sugiere que la microbiota puede alterar los niveles de sales biliares, lo que indica que la rela-

ción de las sales biliares y la microbiota gastrointestinal es una relación dinámica bidireccional que puede afectarse entre sí.

Los estilos dietéticos caracterizados por un exceso de glúcidos, cereales refinados y grasas saturadas modifican el índice firmicutes/bacteroidetes, a favor de bacterias con una mayor capacidad extractiva de energía del quimo residual que llega al colon⁽⁶⁾. Tales bacterias también pueden emitir señales humorales que disparan una “endotoxemia metabólica”, evento endocrinoinmunológico que subyace en la génesis de la insulinoresistencia y el síndrome metabólico. Igualmente, los estilos de vida que llevan a la obesidad traen consigo una reducción de la diversidad bacteriana de la microbiota. La cirugía bariátrica modifica la composición bacteriana de la microbiota, y puede incrementar la diversidad de las especies presentes en el colon.

Los cambios ocurridos en la microbiota posterior a la cirugía bariátrica pueden disminuir el status inflamatorio crónico propio de la obesidad, y de esta manera, favorecer una mejor utilización de la energía nutricional por las células de la periferia. La cirugía bariátrica incrementa el pH gástrico, y con ello, favorece la colonización y proliferación de bacterias que de otra manera no pudieran sobrevivir en un medio ácido tan adverso, esto también influye sobre la

composición y diversidad de la microbiota intestinal, y la producción de ácidos grasos de cadena corta.

Los efectos metabólicos de los cambios de la microbiota intestinal

Las alteraciones del pH intraluminal, por la modificación del estómago y la cantidad de oxígeno que llega al intestino terminal, puede favorecer la presencia de bacterias orales anaerobias facultativas. Tras la cirugía bariátrica, se refleja una mayor diversidad microbiana. Los firmicutes, que suelen estar elevados en el paciente obeso, tras la operación se produce una disminución de los mismos; estos cambios se relacionan con la disminución de peso y de la masa grasa, e incluso de la mejora del metabolismo de la glucosa y los procesos inflamatorios.

Como consecuencia de la cirugía, la diversidad y riqueza de la microbiota aumenta significativamente, lo cual también se ha relacionado con la reducción de los niveles de grasa visceral y hepática, e incluso, con la disminución de los valores glucémicos.

Conclusiones

La microbiota gastrointestinal tiene un papel importante en los cambios de preferencias alimentarias que se observan después de la cirugía bariátrica. Estos cambios son el resultado de alteraciones anatómicas posteriores a la cirugía que conducen a una reducción en la secreción de ácido gástrico y en la ingesta total de energía con la modificación de la composición de nutrientes.

Los firmicutes prevalecen en las personas obesas en comparación con las personas delgadas. La cirugía bariá-

trica modifica de manera importante la microbiota intestinal aumentando la diversidad y alterando la abundancia relativa de algunas especies y grupos bacterianos, conformando una comunidad cuyos metabolitos interactúan con el huésped para mejorar el perfil metabólico.

La restricción de la dieta, el aumento del tránsito intestinal, los cambios intraluminales del pH y de los niveles de oxígeno, la alteración de las sales biliares, la disminución del área de absorción de nutrientes y la digestión retrasada al yeyuno distal-íleon proximal, inducen cambios en la conformación y metabolismo bacterianos que modulan el metabolismo del huésped.

Bibliografía

1. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. ASMBS updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric procedure. 2017.
2. Erlandson M, Ivey LC, Seikel K. Update on office-based strategies for the management of obesity. *Am Fam Physician*. 2016; 94(5): 361-8.
3. Davis CD. The gut microbiome and its role in obesity. *Nutr Today*. 2016; 51(4): 167-74.
4. Deitel M. The development of general surgical operations, and weight-loss operations. *Obes Surg*. 1996; 6: 206-12.
5. Farin W, Oñate FP, Plassais J, Bonny C, Beglinger C, Woelnerhanssen B, et al. Impact of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on gut microbiota: a metagenomic comparative analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2020; 16(7): 852-62.
6. Steinert RE, Rehman A, Souto Lima EJ, Agamenzone V, Schuren FHJ, Gero D, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery changes fungal and bacterial microbiota in morbidly obese patients: a pilot study. *PLoS One*. 2020; 15(7): e0236936.
7. Icaza-Chávez E. Gut microbiota in health and disease. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013; 78(4): 240-8.
8. Ochoa C. La biota intestinal, el metabolismo energético, y la Diabetes mellitus. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr*. 2013; 23: 113-29.

La temprana colonización microbiana

Evaristo Suárez

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

Correspondencia: evaristo@uniovi.es

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):268-269

Resumen

El término “temprana” que figura en el título de este resumen, tiene un doble sentido. Por un lado, se refiere al inicio de la colonización microbiana de nuestras mucosas digestiva y vaginal y, por otro, al establecimiento de una microbiota característica en la vagina durante nuestra evolución temprana como especie que, como veremos, ha contribuido de manera decisiva al proceso de humanización.

La relación mutualista que se establece entre la especie humana y su microbiota se aprecia incluso antes de la concepción. Los lactobacilos vaginales favorecen la fecundación, al menos, de dos maneras; el ácido láctico que producen previene la inflamación subsiguiente a la deposición de microorganismos y espermatozoides vehiculados en el pene⁽¹⁾ y, con ello, se favorece la supervivencia de estos últimos y la interacción del “más listo” con el óvulo. Por otra parte, los lactobacilos promueven la síntesis de mediadores de la angiogénesis, facilitando así la implantación del embrión⁽²⁾.

El embarazo lleva aparejado un cierto descenso de la respuesta inmune adaptativa para favorecer la tolerancia a los antígenos del embrión/feto. Esto se compensa con el incremento de la defensa innata (por ejemplo, aumenta la concentración y actividad de las células fagocíticas). Como parte de ella se produce un incremento sustancial de la concentración de lactobacilos vaginales y de bifidobacterias intestinales, promovido por los cambios hormonales que lo acompañan^(3,4) lo cual protege frente a la infección fetal por vía ascendente, previene la diabetes gestacional y aumenta las probabilidades de parto eutócico.

Las ventajas asociadas al aumento de la microbiota protectora durante el embarazo se extienden al periodo postnatal, al promover el contacto del recién nacido con los microorga-

nismos apropiados para conseguir una microbiota primigenia adecuada del aparato digestivo. A ella colaboran también la secreción atenuada de ácido gástrico y de bilis característica de los bebés y la composición de la leche, con lactosa como único azúcar, que beneficia a los organismos lac⁺, grupo al que pertenecen buena parte de los lactobacilos (pero que excluye a los lac⁻) y los oligosacáridos, típicos de la leche humana, que potencian la implantación intestinal de bifidobacterias y algunos miembros del filo *Bacteroidota*⁽⁵⁾. Adicionalmente, la circulación enteromamaria que se establece durante la lactación, promueve la llegada de microorganismos de la microbiota digestiva materna a la leche⁽⁶⁾, un proceso que se perfecciona con la presencia de IgA, la cual, además de prevenir la infección neonatal, promueve una imprimación de la microbiota materna en el niño, ya que será la única contra la que no se generará dicha inmunoglobulina⁽⁷⁾.

La microbiota vaginal se establece tras la menarquia, que provoca la trasudación de un fluido rico en nutrientes, que 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*) que pueden llegar a constituir más del 99% de toda la microbiota vaginal durante el periodo fértil. Esto es así porque las células del ectocervix segregan gran cantidad de protones durante la menarquia, que acidifican el exudado y porque dichos lactobacilos presentan adhesinas en su superficie que se unen específicamente a los receptores del glicocáliz de la mucosa^(8,9).

La colonización vaginal por lactobacilos, exclusiva de la especie humana⁽¹⁰⁾, ha tenido consecuencias que marcan nuestro devenir evolutivo. La acidez de la cavidad la protege frente a los microorganismos del pene, lo que ha permitido

que los humanos nos liberáramos de los periodos de celo. Esto, 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. Por otra parte, la bipedestación y la cerebralización tienen como efecto adverso la generación de dificultades en el parto, en el primer caso debido al estrechamiento de la pelvis y en el segundo, al aumento del tamaño de la cabeza de los recién nacidos. Esto conlleva la producción de desgarros vaginales, hoy “domesticados” con las episiotomías, cuya infección causa las fiebres puerperales. Pues bien, la acidez, al controlar la invasión vaginal por patógenos, ayuda a la prevención de estos cuadros y también a la de la infección neonatal⁽¹¹⁾.

Bibliografía

1. Delgado-Diaz DJ, Tyssen D, Hayward JA, Gugasyan R, Hearps AC, et al. Distinct immune responses elicited from cervicovaginal epithelial cells by lactic acid and short chain fatty acids associated with optimal and non-optimal vaginal microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 9: 446. doi: 10.3389/fcimb.2019.00446.
2. Fernández L, Castro I, Arroyo R, Alba C, Beltrán D, Rodríguez JM. Application of *Ligilactobacillus salivarius* CECT5713 to achieve term pregnancies in women with repetitive abortion or infertility of unknown origin by microbiological and immunological modulation of the vaginal ecosystem. *Nutrients.* 2021; 13: 162. doi: 10.3390/nu13010162.
3. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Bieda J, et al. e vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome.* 2014; 2: 18. doi: 10.1186/2049-2618-2-18.
4. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Ziv O, Belogolovski A, Barsheshet Y, Bloch N, et al. Progesterone increases Bifidobacterium relative abundance during late pregnancy. *Cell Rep.* 2019; 27: 730-6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.075.
5. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012; 22: 1147-62. doi: 10.1093/glycob/cws074.
6. Rodríguez JM. e origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr.* 2014; 5: 779-84. doi: 10.3945/an.114.007229.
7. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev.* 2015; 91: 629-35. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013.
8. Gorodeski GI, Hopfer U, Liu CC, Margles E. Estrogen acidifies vaginal pH by up-regulation of proton secretion via the apical membrane of vaginal-ectocervical epithelial cells. *Endocrinology.* 2005; 146: 816-24. doi: 10.1210/en.2004-1153.
9. Martín C, Fernández-Vega I, Suárez JE, Quirós LM. Adherence of *Lactobacillus salivarius* to HeLa cells promotes changes in the expression of the genes involved in biosynthesis of their ligands. *Front Immunol.* 2020; 10: 3019. doi: 10.3389/fimmu.2019.03019.
10. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? *Front Microbiol.* 2016; 7: 1936. doi: 10.3389/fmicb.2016.01936.
11. Martín V, Cárdenas N, Ocaña S, Marín M, Arroyo R, Beltrán D, et al. Rectal and vaginal eradication of *Streptococcus agalactiae* (GBS) in pregnant women by using *Lactobacillus salivarius* CECT 9145, a target-specific probiotic strain. *Nutrients* 2019; 11: 810. doi: 10.3390/nu1104810.

Trabajos de investigación

An Microbiota Probióticos Prebióticos. 2023;4(2):270-274

Microbiota intestinal en sujetos pediátricos con síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. Senés-Guerrero C¹, Carrizales-Sánchez AK¹, Tamez-Rivera O¹, García-Gamboa R¹, Gradilla-Hernández MS¹, García-Cayuela T¹, Rodríguez-Gutiérrez N², Elizondo-Montemayor L¹, García-Rivas G¹, Pacheco A¹, Hernández-Brenes C¹. ¹Tecnológico de Monterrey. Monterrey, México. ²Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad. Guadalupe, México.

El metagenoma intestinal de sujetos pediátricos con síndrome metabólico (SM) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha sido poco estudiado, a pesar de un aumento alarmante a nivel mundial en la prevalencia e incidencia de obesidad y SM en esta población. Comprender el rol de la microbiota intestinal en la fisiopatología de SM y DM2 desde las etapas tempranas de vida de una persona puede contribuir en generar intervenciones innovadoras en beneficio de la salud pública.

Para este estudio se utilizaron sujetos pediátricos con SM, DM2 y controles. Los objetivos fueron: 1) comparar el microbioma bacteriano para determinar biomarcadores que sirvan para desarrollar herramientas pre-diagnósticas de SM y DM2; y 2) analizar el metagenoma para caracterizar la composición taxonómica del microbioma intestinal y su posible relación con cambios metabólicos y efectos pro-inflamatorios. Para ello, se utilizaron muestras fecales de las cuales se secuenciaron las regiones V3-V4 del gen 16S rRNA y se utilizaron análisis lineales discriminantes para determinar potenciales biomarcadores microbianos. Para el metagenoma, se llevó a cabo una secuenciación shotgun y diversos análisis de estadística multivariada para correlacionar parámetros antropométricos y bioquímicos con los microorganismos y su perfil funcional.

Se observaron diferencias significativas en la microbiota intestinal de sujetos con SM y DM2 comparados con los controles. La presencia de *Acidaminococcus* y *Bilophila* fue asociada significativamente con SM y DM2. Así mismo, en sujetos SM y DM2 se observó un aumento en anaerobios facultativos (bacterias entéricas y ácido lácticas) y una disminución en anaerobios estrictos, lo cual puede causar una pérdida en el ambiente hipóxico intestinal, aumento en el metabolismo del nitrógeno y una mayor producción de patrones moleculares asociados a patógenos. Estos cambios metabólicos pueden desencadenar la activación de actividades proinflamatorias favoreciendo una posible progresión de los factores de riesgo característicos de SM y DM2.

Patrones comparativos de variabilidad de Microbiota intestinal y salivar en pacientes con enfermedad celíaca (EC) y hermanos suyos con el mismo riesgo genético de EC. Molerés Villares A¹, Sánchez Martín L¹, Etayo Etayo V², Mansego Talavera ML¹, Campión Zabalza J¹, Galbete Ciaurriz C¹, Peñafiel Freire D³, Díez Bayona V⁴, Ruiz Castellano N³, Sánchez-Valverde F³. ¹Making Genetics S.L. Pamplona, España. ²Centro de Salud de San Juan. Pamplona, España. ³Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona, España. ⁴Servicio de Pediatría. Hospital Reina Sofía. Tudela, España.

Introducción. El HLA de riesgo de enfermedad celíaca (EC) DQ2/DQ8 es muy frecuente en nuestra población: el 30-35% de la población general lo tiene. Pero, sin embargo, solo uno de cada 30 pacientes con dicho riesgo acaba desarrollando la EC. Son cada vez más las investigaciones que relacionan la microbiota intestinal con EC. El objetivo del proyecto es discriminar patrones diferenciales de poblaciones

de microbiota con variables clínicas y analíticas de riesgo de EC que sirvan para el diagnóstico y tratamiento de los futuros pacientes de esta enfermedad.

Pacientes y métodos. Se analizaron muestras de saliva y/o heces de casos (n= 19) y controles (n= 23; hermanos sanos de los pacientes con similar Genotipo de riesgo de EC (sin EC), mediante secuenciación metagenómica

Resultados. Se observaron perfiles significativamente diferentes a nivel de familia en muestras de heces de casos y controles. Destaca la sobreexpresión en los pacientes con EC de *Bacteroidaceae*, cuya sobreexpresión a nivel de *Phylum* se mantiene significativa. Los resultados más significativos en saliva a nivel de familia fueron *Microbacteriaceae* y *Bifidobacteriae*, sin encontrar diferencias significativas por FDR corregido a nivel de *Phylum*. Con estos datos, se seleccionaron cuatro algoritmos que permiten obtener un valor predictivo a partir de estos datos de microbiota, para obtener un diagnóstico precoz de la enfermedad con una mayor precisión, al permitir identificar las alteraciones del microbioma intestinal (y oral) como indicadores tempranos de la presencia de factores ambientales predisponentes en los pacientes asintomáticos.

Conclusiones. Estos algoritmos predictivos de enfermedad celíaca desarrollados con los distintos biomarcadores de microbioma son una potente herramienta que, de forma complementaria a los métodos diagnósticos actuales, permitirán afianzar el diagnóstico precoz, y fundamentalmente permitirán una intervención precoz en los pacientes pediátricos, previniendo el desarrollo de los síntomas asociados a la enfermedad.

Microbiota intestinal en niños con síndrome de Phelan-McDermid. Álvarez Calatayud G¹, Cascante L¹, Sánchez C¹, Monroy MÁ², Rodríguez JM³, Gómez-Taylor B⁴, Tolín M¹, Miranda C¹. ¹Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Gregorio Marañón. Madrid, España. ²Centro de Salud Lucero. Madrid, España. ³Universidad Complutense. Madrid, España. ⁴Universidad Católica de Valencia. Valencia, España.

Introducción. El síndrome de Phelan-McDermid es una alteración del neurodesarrollo por delección 22q13.3 o mutaciones en SHANK3. Suele cursar con síntomas digestivos y comportamiento autista.

Objetivos. Comparar la microbiota intestinal de pacientes con controles y estudiar su relación con trastornos digestivos, dieta, estado nutricional y el grado de autismo.

Material y métodos. Se trata de un estudio de casos-controles descriptivo, comparativo y transversal. Se realizó una valoración nutricional y de actividad física, medida de la composición corporal y el grado de autismo de los pacientes afectados; Se determinó PCR cuantitativa del ADN en heces

de los casos y controles y se analizó estadísticamente mediante el programa SPSS (significación estadística: $p < 0,05$).

Resultados. Se incluyeron 42 pacientes, 54,8% hombres, mediana de edad 11 años (RIQ 7), de peso 30,05 kg (RIQ 18,78) y de talla 132,50 cm (RIQ 34,75). Los síntomas más frecuentes fueron digestivos, psicomotores e hipotonía. El 89,4% precisó intervenciones dietéticas. El 59,0% seguía dieta mediterránea. En el 72,2% y 66,7% se objetivaba un estado de normonutrición según peso y talla, respectivamente. El 60,5% presentaba afectación moderada de autismo. Se encontró (con $p < 0,05$): una mayor concentración de *Clostridioides difficile* y *Sutterella* en los pacientes, y de *Bifidobacterium* en los controles. También se observaron determinadas poblaciones bacterianas en aquellos pacientes con distensión abdominal y estreñimiento; por último se halló una correlación con el índice de alimentación saludable, el grado de autismo y el estado nutricional según la talla.

Conclusiones. Los pacientes con síndrome de Phelan-McDermid presentan disbiosis intestinal. Su microbiota se relaciona con síntomas digestivos y se correlaciona con la dieta, el grado de autismo y el estado nutricional según talla, pero no con adherencia a dieta mediterránea ni estado nutricional según el peso. La disbiosis hallada en estos pacientes abre la esperanza de su posible modulación con el empleo de probióticos para valorar la mejoría de los síntomas digestivos y del comportamiento.

Evaluación del conocimiento sobre el uso de probióticos en un hospital pediátrico de tercer nivel. López Zavaleta MJ¹, Vázquez Frías R². ¹Servicio de Pediatría; ²Departamento de Gastroenterología y Nutrición Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México.

Introducción. El tracto gastrointestinal alberga un gran ecosistema de microorganismos necesarios para la salud. La microbiota intestinal puede ser alterada mediante probióticos; no todos actúan de la misma forma, por lo que sus efectos dependen de la cepa y de cada situación clínica.

Objetivo. Establecer el conocimiento sobre el uso de los probióticos en pacientes pediátricos en un hospital de tercer nivel mediante la realización de un cuestionario dirigido al personal médico y de nutrición del hospital.

Material y métodos. Se solicitó a médicos pediatras en formación y ya formados, así como a licenciados en nutrición que respondieran el cuestionario mediante formato de Google Forms.

Resultados. Durante marzo de 2022 a febrero de 2023 se entrevistaron a 126 profesionales de la salud. El concepto “probiótico” fue correctamente identificado por 71,4% de los participantes; “prebiótico” y “postbiótico” por 54,7% respectivamente y “sinbiótico” por 53,9%. La característica más importante para prescribir probióticos es la especificidad

de la cepa para el síntoma y/o enfermedad; los casos para los cuales se han recomendado principalmente son: diarrea asociada a antibióticos y tratamiento de gastroenteritis aguda. La cepa más utilizada para prevención de la diarrea nosocomial y diarrea asociada al uso de antibióticos es *Saccharomyces boulardii* en un 32,5% y 35,7%, respectivamente; para el manejo de diarrea aguda, *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG en un 30,2%. La duración recomendada para el tratamiento de gastroenteritis aguda fue señalada en mayor porcentaje de 7 a 14 días por el 36,5%.

Conclusión. La prescripción de probióticos es frecuente por parte de los profesionales de la salud, por lo que la identificación de las deficiencias en los conceptos definidos, así como el adecuado conocimiento de las indicaciones, riesgos, duración de tratamiento y cepas probióticas, es imprescindible puesto que se disponen de nuevas investigaciones clínicas sobre la eficacia de los probióticos de manera que los pacientes se verán beneficiados de la implementación efectiva de buenas prácticas.

Evaluación antioxidante y sal biliar hidrolasa de *Bifidobacterium longum* LBUX23 aislado de heces de neonatos. Reyes-Castillo PA¹, González-Vázquez R^{2,3}, Torres-Maravilla E⁴, Zúñiga-León E⁵, Leyte-Lugo M^{2,3}, Mateos-Sánchez L⁶, Mendoza-Pérez F², Gutiérrez-Nava MA⁷, Reyes-Pavón D⁴, Azaola-Espinoza A², Mayorga-Reyes L². ¹Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud; ²Laboratorio de Biotecnología, Departamento de Sistemas Biológicos; ³Laboratorio de Ecología Microbiana, Departamento de Sistemas Biológicos. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México. ⁴CONAHCYT. ⁵Facultad de Medicina Mexicali. Universidad Autónoma de Baja California. Mexicali, México. ⁶Centro de Investigación en Recursos Bióticos. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma del Estado de México. San Cayetano, Toluca, México. ⁷Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatos. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala". Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

Bifidobacterium longum (*B. longum*), son bacterias simbióticas prevalentes en el intestino humano y cuentan con propiedades antioxidantes capaces de reducir estrés oxidativo a través de las enzimas peróxido reductasa y NADPH oxidasas. Por otro lado, *B. longum* catalizan la hidrólisis de las sales biliares conjugadas en residuos de aminoácidos y ácidos biliares libres y pueden ejercer un efecto sobre la reducción del colesterol mediante la actividad de la sal biliar hidrolasa (SBH). El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad antioxidante y la actividad sal biliar hidrolasa de *B. longum* LBUX23. A partir de la materia fecal de neonatos, se inoculó en medio TPY, se incubó durante 48 h a 37°C en anaerobiosis. Posteriormente, se le realizó la prueba de cata-

lasa y tinción Gram. Una vez identificado los bacilos Gram positivos y catalasa negativa, se extrajo el DNA genómico y se realizó una PCR con primers específicos para bifidobacterias. Los amplificados de la PCR se secuenciaron y se realizó un análisis bioinformático. Finalmente, se les evaluó la actividad de la enzima SBH y la actividad antioxidante mediante la inhibición de radicales DPPH, hidroxilo y anión superóxido. Se aisló un bacilo pleomórfico con un 99% de identidad con *B. longum* subespecie *longum* nombrada como *B. longum* LBUX23. LBUX23 es capaz de reducir los radicales DPPH, hidroxilo y superóxido. Sin embargo, este efecto varía de acuerdo con la condición celular en que se encuentre (células intactas, células rotas y en sobrenadante). Por otro lado, en la actividad SBH, hubo una alta actividad de SBH en ácido taurocólico, seguido de ácido taurodesoxicólico, ácido glicocólico, oxgall y ácido glucodesoxicólico. Este estudio sugiere que *B. longum* LBUX23 tiene excelentes propiedades probióticas principalmente en la actividad SBH y la capacidad antioxidante el cual se puede sugerir como en modelos *in vivo*.

Valorización del potencial prebiótico de maíces pigmentados nativos de México. Torres-Maravilla E¹, Hernández-Delgado NC², González-Vázquez R^{3,4}, Mayorga-Reyes L³, Pérez-Pastén-Borja R², Flores-Gallegos AC⁵, Bermúdez-Humarán LG⁶, Reyes-Pavón D¹. ¹Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Baja California. Mexicali, México. ²Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México. ³Departamento de Sistemas Biológicos. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. Ciudad de México, México. ⁴CONACYT. ⁵Departamento de Investigación en Alimentos. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Coahuila. México. ⁶Université Paris-Saclay. INRAE. AgroParisTech. Micalis Institute. Paris, Francia.

Introducción/objetivo. México es centro de origen de una gran diversidad de maíces pigmentados. Esta pigmentación es conferida por compuestos antioxidantes en el maíz, como las antocianinas, que participan en la regulación del estrés oxidativo y la inflamación. La ingesta de este tipo de compuestos es capaz de modular la microbiota intestinal, promoviendo el crecimiento de bacterias benéficas (lactobacilos, Bifidobacterias y *Akkermansia* spp). En este proyecto se propone evaluar el potencial prebiótico de los maíces pigmentados nativos de México.

Metodología. Cuatro variedades de maíz pigmentado de la comunidad de Ixtenco, Tlaxcala (azul, morado, rojo y rosa) fueron estudiadas. El contenido de compuestos fenólicos totales y taninos fue evaluado por el método de Folin-Ciocalteu, y HCl-Butanol. La capacidad antioxidante se realizó mediante la reacción de ABTS y FRAPS. La actividad antioxidante celular fue realizada en células Caco-2. Cuatro

lactobacilos (*L. composti*, *L. brevis*, *L. plantarum* y *L. fermentum*) con características probióticas previamente aisladas del Agave fueron co-incubadas con el maíz para evaluar su efecto prebiótico. La detección de enzimas bacterianas involucradas en el uso del maíz como prebiótico fue realizada por PCR.

Resultados. El maíz morado presentó el mayor contenido de polifenoles, taninos condensados (0,8-1 mg/g equivalentes de catequina), así como la mayor actividad antioxidante (7 mg/g TEAC), seguido del maíz azul (0,5 mg/g TEAC). El maíz morado mostró una actividad antioxidante del 40% en células Caco-2, seguido del maíz azul y rojo (27-28%), mientras que la fermentación por los lactobacilos aumentó un 20% este efecto citoprotector. El maíz fue utilizado selectivamente por los lactobacilos (particularmente en *L. plantarum*) posiblemente a las enzimas detectadas por PCR: β -glucosidasa, esterasas, fenol Descarboxilasas y citrato liasa.

Conclusiones. Los maíces pigmentados nativos de México representan una fuente de compuestos prebióticos de nueva generación. El análisis bioinformático sobre la modulación de la microbiota intestinal por maíces pigmentados está siendo investigado.

Evaluación del potencial antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador de formulaciones simbióticas de yogur tipo skyr. García-Cayuela T¹, Zepeda-Hernández A¹, Rosales-De la Cruz MF¹, Ortega-Hernández E², Antunes-Ricardo M², Garcia-Amezquita LE¹. ¹Tecnológico de Monterrey. Escuela de Ingeniería y Ciencias. Food and Biotech Lab. Zapopan, Jalisco. México. ²Tecnológico de Monterrey. Institute for Obesity Research. Monterrey, Nuevo León, México.

Introducción. El skyr, un producto lácteo fermentado islandés bajo en grasa y alto en proteínas, puede ser un vehículo eficaz para componentes funcionales con beneficios para la salud a través de la modulación de la microbiota intestinal. En este estudio, se evaluó el potencial antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador de tres formulaciones simbióticas de skyr.

Métodos. Se elaboró el yogur tipo skyr utilizando leche desnatada, cuajo, un cultivo iniciador comercial de yogur y 1% de inulina como prebiótico. Se generaron tres formulaciones con cepas probióticas agregadas, utilizando *Lactobacillus acidophilus* LA5 (S1), *Lactiplantibacillus plantarum* 299V (S2) y *Lactiplantibacillus plantarum* LPK (S3), junto con un control sin cepa probiótica (SC). Las formulaciones se sometieron a digestión *in vitro* utilizando el protocolo INFOGEST. Se emplearon macrófagos murinos (RAW 264.7) y células intestinales humanas (Caco-2) para evaluar los efectos de los extractos digeridos (250 μ g/mL) en términos de citotoxicidad, capacidad antioxidante celular (producción de ROS), actividad antiinflamatoria (producción de óxido

nítrico), expresión de citocinas (IL-6, IL-10, IL-1 β y TNF- α) y actividad fagocítica.

Resultados. No se observaron efectos citotóxicos en ninguna de las formulaciones. S3 mostró la mayor respuesta antiinflamatoria, con reducción del 40% en la producción de óxido nítrico. Todas las formulaciones demostraron capacidad antioxidante. En cuanto a la respuesta inmunomoduladora, todas las formulaciones simbióticas redujeron los niveles de IL-1 β y aumentaron los niveles de la citocina antiinflamatoria IL-10. Las formulaciones también estimularon la actividad fagocítica y regularon la producción de IL-6 y TNF- α .

Conclusiones. Los resultados respaldan el potencial de las formulaciones simbióticas de skyr para ejercer efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, sobre todo con el probiótico *L. plantarum* LPK. Se requieren más estudios para comprender completamente los mecanismos subyacentes y evaluar los efectos a largo plazo de estas formulaciones en la salud.

Caracterización de *Levilactobacillus brevis* CNCM I-5321, una cepa aislada del pulque con actividad anti-proliferativa. Torres-Maravilla E, Boucard A-S, Al Azzaz J, Gontier S, Kulakauskas S, Langella P, Bermúdez-Humarán LG. Université Paris-Saclay. INRAE. AgroParis-Tech. Micalis Institute. Paris, Francia.

Introducción/objetivos. El uso de probióticos para modular la microbiota intestinal representa una terapia potencial y prometedora para prevenir y tratar el cáncer colorrectal (CCR). En los últimos años, la identificación de nuevas cepas probióticas de diversos orígenes ha aumentado considerablemente, incluidos los alimentos fermentados tradicionales. En este trabajo describimos una nueva cepa aislada del pulque (bebida tradicional mexicana), *Levilactobacillus brevis* CNCM I-5321, como un interesante candidato probiótico para prevenir y tratar el CRC.

Metodología. Catorce cepas de lactobacilos previamente aislados de pulque fueron utilizadas en este estudio. Después de un primer experimento, la cepa *Levilactobacillus brevis* CNCM I-5321 fue seleccionada debido a su gran actividad anti-proliferativa en células HT-29, esta propiedad fue corroborada en diferentes líneas celulares del intestinal humano (HT-29, HTC-116, Caco-2 y FH). La regulación de genes asociados a la proliferación y apoptosis fue realizada en células HT-29 por qPCR, así como su capacidad inmunomoduladora en células dendríticas murinas. La inocuidad de la cepa fue evaluada mediante análisis fenotípico y genómico, así como en un método innovador de membrana corioalantoidea (CAM) de embrión de pollo.

Resultados. La cepa CNCM I-5321 muestra capacidades anti-proliferativas significativas y específicas en células

HT-29, HTC-116 y Caco-2, pero no en células normales (células FH). Además, la cepa CNCM I-5321 es capaz de inducir: una respuesta inmune pro-inflamatoria (IL-2, IL-6, IL-12 e IL-17) y apoptosis mediante la activación de la caspasa 8. La cepa CNCM I-5321 reveló resistencia fenotípica a la ampicilina y al cloranfenicol. Sin embargo, no se encontraron genes transferibles conocidos en el genoma. Así mismo, en el modelo CAM no se presentaron características tóxicas o indeseables de esta cepa.

Conclusiones. En general, nuestros resultados respaldan que la cepa CNCM I-5321 no es patógena y es segura para su uso potencial como candidata contra el cáncer en medicina humana y animal.

¿Hay diferencias entre la microbiota oral y fecal de los niños y niñas con sobrepeso y obesidad en relación con la presencia de esteatosis hepática? Villoslada Blanco P¹, Pérez Matute P¹, Pérez Sanz J², Etxarte J³, Osés M³, Peñafiel D⁴, Etayo V⁴, Labayen I³, Sánchez-Valverde F⁴.

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas, Microbiota y Metabolismo. Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). Logroño (La Rioja), España. ²Grupo Oncobioma Tras. Navarrabiomed. Pamplona, España. ³Grupo de investigación ELIKOS. Instituto de Investigación IS-FOOD. Universidad Pública de Navarra. Pamplona, España. ⁴Grupo de Investigación Estudio en Nutrición y Digestivo Infantil en Navarra. Navarrabiomed. Pamplona, España.

Introducción/objetivos. La búsqueda de biomarcadores no invasivos es un paso importante en la detección precoz de EH en niños y niñas con sobrepeso y obesidad. En este sentido la microbiota tiene todas las características para aspirar a jugar un papel importante como marcador específico de la aparición de EH en los pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad. Este estudio tiene el objetivo de identificar diferencias en la composición y diversidad de la microbiota fecal y oral en niños y niñas con y sin (EH) esteatosis hepática.

Metodología. Se reclutaron 60 niños y niñas de entre 8 y 14 años en los centros de Atención Primaria y en la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Navarra. La EH se diagnosticó mediante resonancia magnética ($\geq 5\%$ de grasa hepática). Se recogieron muestras de heces y saliva, y se extrajo el ADN microbiano fecal y de la saliva mediante los kits (RO27600 and RU45400, NORGEN) siguiendo las instrucciones del fabricante. La composición de la microbiota se analizó mediante secuenciación de las regiones hipervariables V3-V4 del gen del ARNr 16S bacteriano utilizando un secuenciador Illumina MiSeq (2x300 pb, *paired end*). El análisis bioinformático se llevó a cabo mediante el pipeline Qiime2 en función de dos variables: presencia o no de HG y según el estado ponderal (normopeso, sobrepeso y obesidad). Se analizó la alfa diversidad, la beta diversidad y la abundancia diferencial a nivel de filo, orden y género bacteriano.

Resultados. Se analizaron un total de 60 niños y niñas (58% varones, $11,2 \pm 1,7$ años). De ellos, el 81% presentaba sobrepeso/obesidad y el 50% hígado graso. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en alfa diversidad, ni en beta diversidad, ni en abundancia diferencial de la microbiota fecal de los niños analizados en función de la presencia o no de hígado graso o dependiendo del IMC. Tampoco se observaron diferencias ni en alfa, ni en beta diversidad al analizar la microbiota de la saliva en función del IMC o de la presencia de hígado graso. Sin embargo, cabe resaltar una mayor abundancia del género *Bulleidia* (orden Erysipelotrichales, filo Firmicutes) en niños con normopeso en comparación con aquellos con IMC superiores.

Conclusiones. Los resultados no indican diferencias en la composición y diversidad de la microbiota fecal o salivar en función de la presencia o no de esteatosis hepática infantil. Nuestros hallazgos, preliminares, también muestran que habría que estudiar en profundidad el papel del género *Bulleidia* de la microbiota oral sobre la adiposidad en la infancia.

Normas de publicación

Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos considerará para su publicación aquellos trabajos relacionados con el mundo de la microbiota y su modulación, tanto a nivel de investigación como de aplicabilidad clínica en cualquier rama biosanitaria. Se podrán enviar tanto artículos originales como temas de revisión, que deberán ser aprobados por el Comité Editorial antes de su publicación.

PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

La revista constará de las siguientes secciones:

Editorial

Comentario crítico sobre un tema de actualidad, o por encargo desde el Comité de Redacción.

Extensión máxima de 4 páginas de word, siendo 10 el máximo de citas bibliográficas recomendadas.

Originales

Extensión recomendada máxima de 12 páginas de word, incluidas tablas, figuras y bibliografía.

En la primera hoja se incluirá: título, autor(es), centro(s) de trabajo y correo electrónico de contacto. Número máximo de autores: 5.

Texto: se recomienda numerar los apartados y subapartados, con el fin de poder establecer la jerarquía de los mismos y facilitar la labor de maquetación.

Tablas, figuras, gráficos: deberán citarse en el texto por orden de aparición. Tendrán un título breve que describa con claridad su contenido. Si se utilizan abreviaturas, deberán explicarse al pie de la tabla. Es conveniente que vayan al final del capítulo en hoja aparte. Las imágenes se enviarán con una resolución de 300 ppp. En el caso de no ser de elaboración propia, deberán tener permiso de reproducción. Número máximo de tablas y figuras: 6.

Bibliografía: las referencias bibliográficas se citarán en el texto con numeración correlativa por orden de aparición.

La bibliografía se escribirá siguiendo las normas de Vancouver. Ejemplos:

- *Artículo de revista:* (Deben mencionarse todos los autores cuando sean seis o menos. Cuando sean más de seis, deben citarse los seis primeros y después añadir “et al”). Ej.: Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, Noel M, Czernichow P, Watson K, et al. Beneficial effects of one-year growth hormone administration on chronic steroid therapy. Effects on growth velocity and body composition. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 403-9.
- *Capítulo de libro:* Fernández LG, López L. Enfermedades de depósito del sistema reticuloendotelial. En: Pérez L, Muñoz J, editores. Hematología y oncología. Madrid: Ergon; 1997. p. 187-96.
- *Libro:* Tanner JM. A History of the study of human growth. Cambridge: Cambridge University Press; 1981.

Cartas al director

Extensión máxima de 2 páginas de word, siendo 5 el máximo de citas bibliográficas recomendadas.

Otras Secciones

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos, así como el contenido de sus reuniones.

ENVÍO

El envío deberá realizarse por e-mail a la Secretaría de Redacción, a la siguiente dirección de correo electrónico: carmen.rodriguez@ergon.es

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista, que serán valorados por revisores y por el mismo Comité de Redacción, que informará acerca de su aceptación.

Es necesario adjuntar las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado.

El primer autor recibirá por correo electrónico las galeras para su corrección, debiendo devolverlas a la Secretaría de la Revista a la dirección reseñada dentro de las 48 horas siguientes a la recepción.



Máster en 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



NUEVO
Benel-G®

NUEVO
Bene dual®

2 BILLONES de UFC
por cada cápsula¹

(Unidades Formadoras de Colonias)

WINNER NUTRA
INGREDIENTES AWARDS

**PROBIOTIC OF
THE YEAR 2022²**



1 BILLÓN de UFC
por cada 5 gotas³

(Unidades Formadoras de Colonias)



Probióticos y
Aceite de girasol
Suspensión
Contenido: Frasco con 8 m



Lactobacillus rhamnosus, LGG®
y maltodextrina.
Contenido Neto: Caja con 8 sobres (2 g de polvo c/u).

NUEVO
Bene Quer®

5 BILLONES de UFC

(Unidades Formadoras de Colonias)

BENEBIOTICOS

ESTE PRODUCTO NO ES UN MEDICAMENTO. EL CONSUMO DE ESTE PRODUCTO ES RESPONSABILIDAD DE QUIEN LO RECOMIENDA Y DE QUIEN LO USA. LEA LAS INSTRUCCIONES DE USO. NO EXCEDER LA PORCIÓN MÁXIMA RECOMENDADA.

Referencias: 1. Benel-G, etiqueta del producto. Información proporcionada por el fabricante. 2. Nutra INGREDIENTES AWARDS 2022. Disponible en: HYPERLINK "https://nutraingredients-awards.com/live/en/page/2022-winners" Nutraingredients Awards 2022 - 2022 Winners & Finalists (nutraingredients-awards.com) Organized by William Reed Ltd, Broadfield Park, Crawley RH11 9RT, Registered in England No. 2883992. VAT No. GB644 3073 52. © William Reed Ltd 2022. All rights reserved. Registered Office: Broadfield Park, Crawley RH11 9RT, Registered in England No. 2883992. 3. Benedual, etiqueta del producto. Información proporcionada por el fabricante.

CHINOIN®