

APLICACIONES CLINICAS DE PROBIOTICOS Y PREBIOTICOS

Guillermo Álvarez Calatayud



- Médico Adjunto de la Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

- Especialista en Pediatría por el Programa MIR en el Hospital Gregorio Marañón (1989-92).

- Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense

- Master en Gastroenterología Pediátrica por la Universidad Complutense.

- Presidente de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP).

- Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad Europea de Madrid

Resumen

Cada individuo posee una comunidad microbiana peculiar que depende de su genotipo, de la colonización postnatal y de la alimentación que recibe durante los dos primeros años de vida. Al nacer el intestino está estéril (o casi, porque se han encontrado algunas bacterias en el líquido amniótico). Los microorganismos se adquieren postnatalmente a partir de los de la madre y del entorno ambiental. Tras el nacimiento el intestino del recién nacido se coloniza rápidamente y este proceso va a ser diferente dependiendo de factores como el tipo de parto, modelo de lactancia, el entorno rural o urbano, el nacer en un país en vías de desarrollo o desarrollado, proporcional a la edad gestacional y otros factores como infecciones perinatales, empleo de antibioterapia materna, etc.

En 2001, una comisión de expertos internacionales convocados de forma conjunta por la FAO y la OMS definió a los probióticos como “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador”. Desde entonces, esta definición ha sido la más ampliamente aceptada en todo el mundo y ha sido recientemente confirmada por la ISAPP (International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics).

Los prebióticos son ingredientes alimentarios que producen una estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad(es) de uno o de un limitado número de géneros/especies de microorganismos en la microbiota intestinal

confiriendo beneficios para la salud del hospedador. Se denomina simbiótico al producto que combina al menos un probiótico y un prebiótico.

Cada vez se da mayor importancia a la modulación de la microbiota intestinal mediante el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos para tratar diversas enfermedades, principalmente problemas gastrointestinales, como diferentes tipos de diarreas (de la comunidad, asociadas a los antibióticos, del viajero, intolerancia a la lactosa, etc.), trastornos funcionales (cólico del lactante o síndrome del intestino irritable) o procesos inflamatorios (colitis ulcerosa). Además se usan con éxito en diversas patologías de la mujer (vulvovaginitis y mastitis) y se ha valorado su efecto en las alergias como la dermatitis atópica y en la prevención de infecciones (desde el recién nacido prematuro hasta el anciano).

Paralelamente a los numerosos proyectos de investigación que han aparecido en los últimos años dedicados a ampliar el conocimiento de la microbiota autóctona, las investigaciones en animales de experimentación y en humanos abren la puerta a futuras aplicaciones con la suplementación de estos organismos y nutrientes. Hay estudios que apoyarían su utilización en problemas nutricionales (obesidad, malnutrición), enfermedades neurológicas y alteraciones del comportamiento (autismo, depresión, ansiedad), en la enfermedad periodontal y la eventual prevención en varios tipos de cáncer. Por último, se está avanzando en las repercusiones que la alteración de la microbiota puede tener en la aparición de enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, diabetes, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, etc.



II CURSO AVANZADO SOBRE IMMUNONUTRICIÓN



Mesa Redonda: probióticos y prebióticos. Evidencia científica

Aplicaciones clínicas de los probióticos

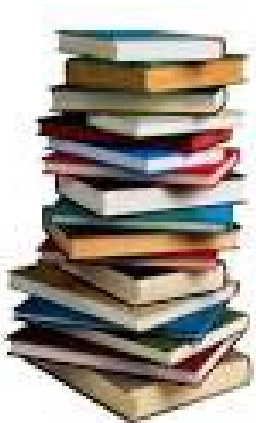
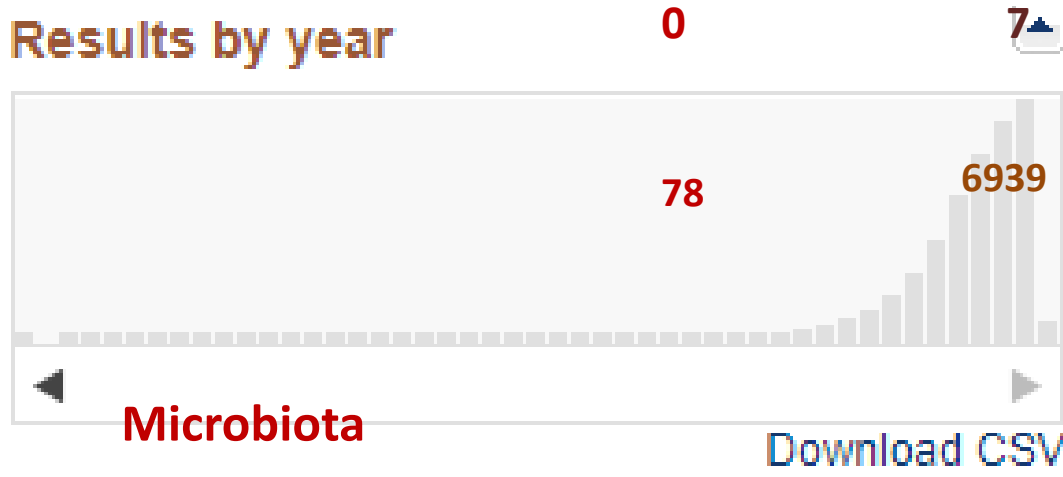
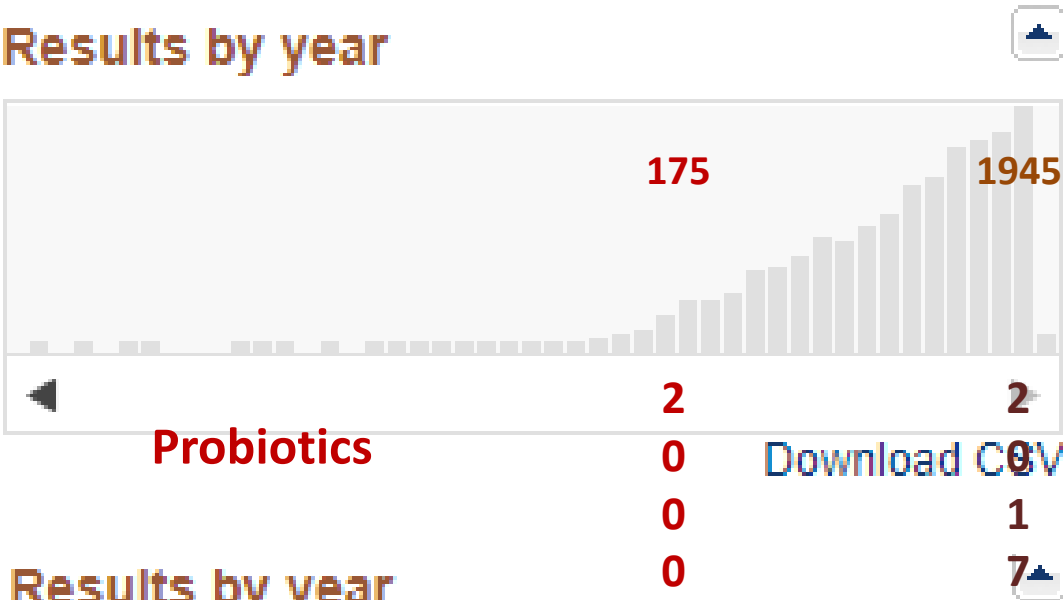
Madrid, 7 de junio de 2018

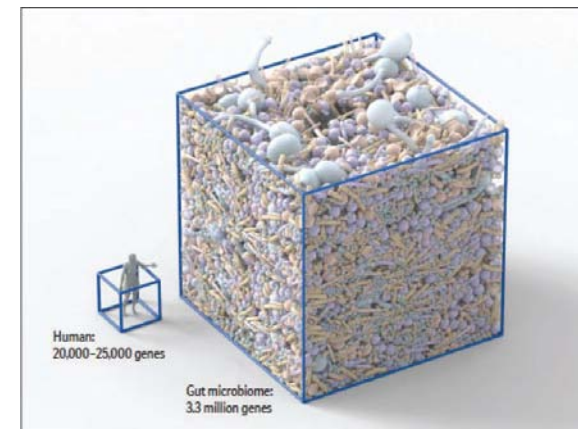
Dr. Guillermo Álvarez Calatayud
Sección de Gastroenterología Pediátrica



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón



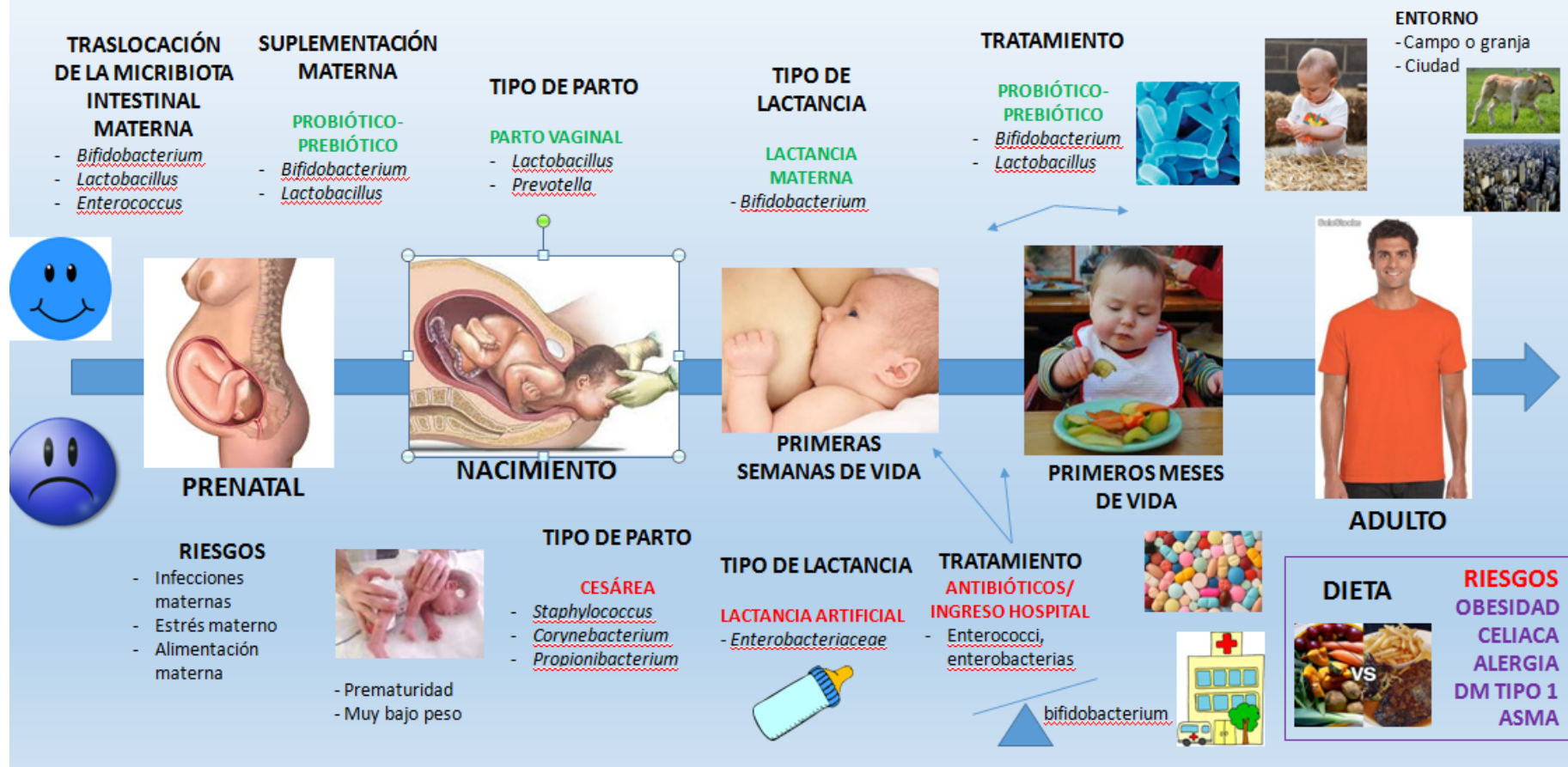




Impacto científico

¿Nuestra microbiota está desarrollada al final del 2º año?

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE NUESTRA MICROBIOTA



**“somos lo que comemos”
“somos las bacterias que nos colonizan”**

**FIBRA DIETETICA
FRUTAS
VEGETALES**

Firmicutes
Especies fermentativas

**PROTEINA
GRASA ANIMAL**

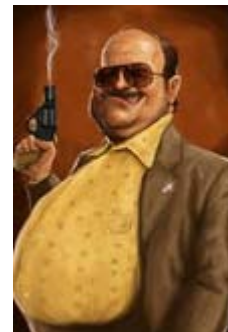
Alistipes
Bilophila
Bacteroides



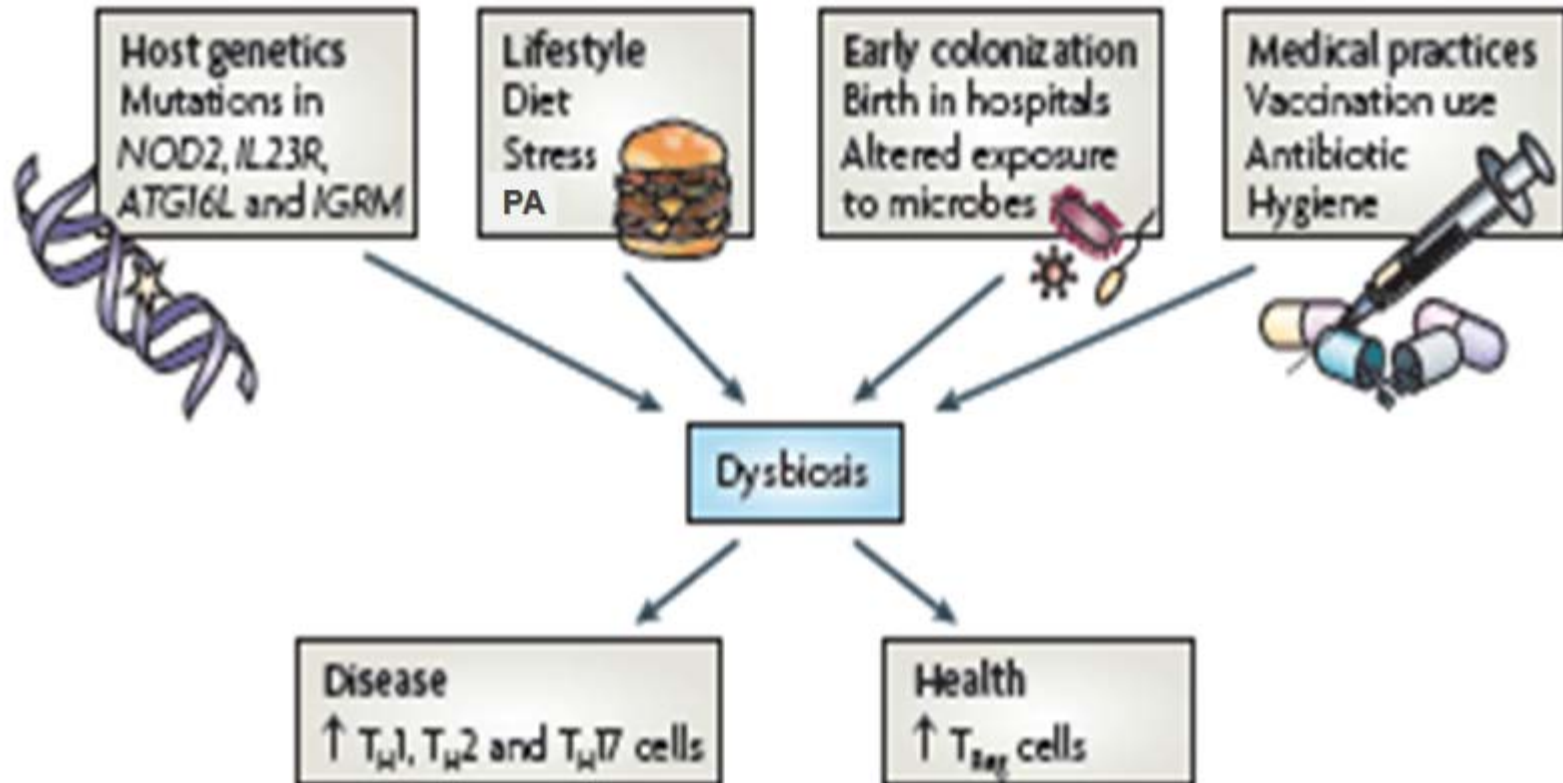
Enterotipo 2- *Prevotella*



Enterotipo 1- *Bacteroidetes*



Causas de disbiosis microbiana





Autoinmunes



Infecciosas



Hepáticas



Cáncer

Respiratorias



Cardiovasculares



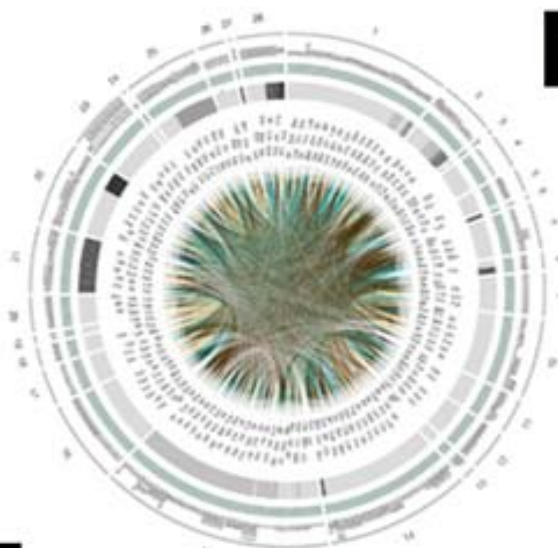
Mentales



IBD/IBS



Metabólicas





Review

Probiotics and prebiotics and health in ageing populations

Sylvia H. Duncan*, Harry J. Flint

Microbial Ecology Group, Rowett Institute of Nutrition and Health, Greenburn Road, Bucksburn, Aberdeen AB21 9SB, Scotland, UK

46

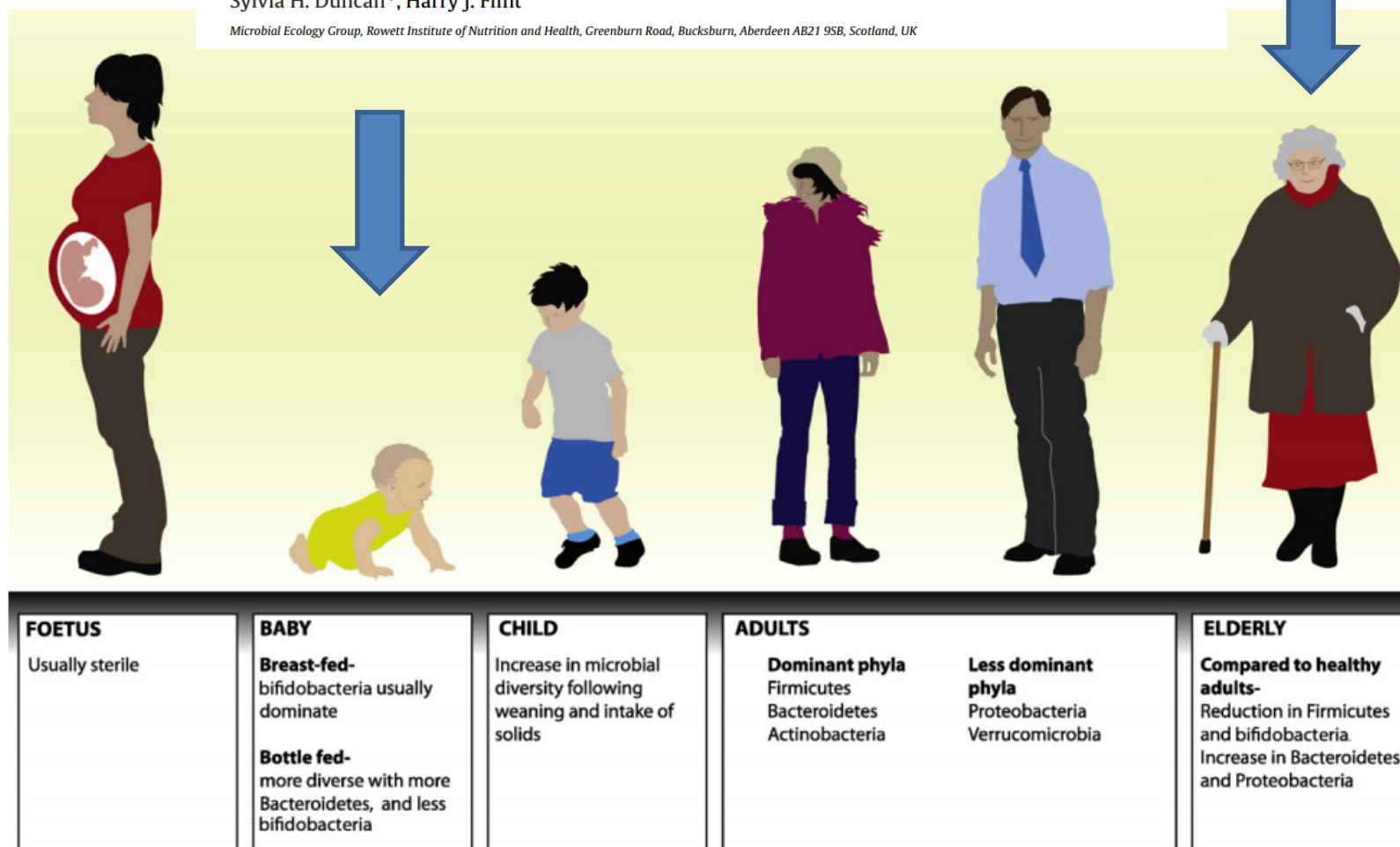


Fig. 1. Schematic summarising changes in the composition of the gut microbiota through different life-stages.

¿Qué son los probióticos?

Tabla 1. Definiciones

PROBIÓTICOS (Lilly-Stillwell, 1965)

Microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del huésped cuando se administran en cantidades adecuadas

PREBIÓTICOS (Gibson-Roberfroid, 1995)

Ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la flora gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped

SIMBIÓTICOS

Productos que contienen tanto probióticos como prebióticos

POSBIÓTICOS (Rescigno, 2012)

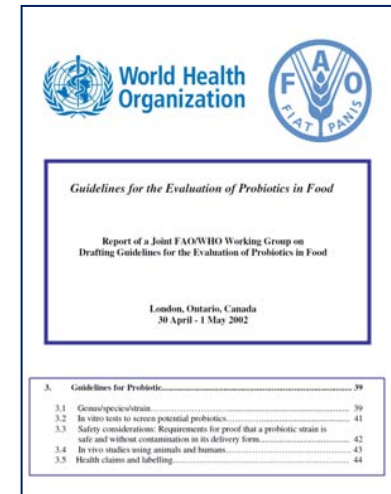
Sustancias producidas por los probióticos que ejercen efectos metabólicos y/o inmunomoduladores en el huésped

PSICOBÍOTICOS (Dinan, 2013)

Organismos vivos que, cuando se consumen en cantidades adecuadas, producen un beneficio en la salud de pacientes con trastornos psiquiátricos

Tomada de ^[5] con autorización.

L. Taboada (2017)



International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics





Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: probióticos y prebióticos. Febrero 2017

INDICACIÓN	CEPAS
Tratamiento diarrea infecciosa aguda	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i> (1) <i>L. reuteri</i> DSM 17938 (2)
Prevención diarrea nosocomial	<i>L. rhamnosus</i> GG (1) <i>B. bifidum</i> + <i>S. thermophilus</i> (2)
Prevención diarrea asociada a antibióticos	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i> (1)
Infecciones niños hospitalizados (DAA)	<i>L. rhamnosus</i> GG (1) <i>L. reuteri</i> DSM 17938, <i>L. casei</i> D-114001 y <i>L. casei</i> Shirota (2)
Dolor abdominal funcional	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. reuteri</i> DSM 17938
Cólico del lactante	<i>L. reuteri</i> DSM 17938
Prevención de enterocolitis necrotizante	Mezcla de lactobacilos y bifidobacterias <i>L. reuteri</i> DSM 17938 (2)
Terapia adyuvante erradicación Hp	<i>L. casei</i> D-114001, <i>S. boulardii</i> (2)
Inducción a la remisión CU	VSL#3 , <i>E. coli</i> Nissle 1917 (2)

Indicaciones en pediatría de probióticos con nivel de evidencia 1 y 2

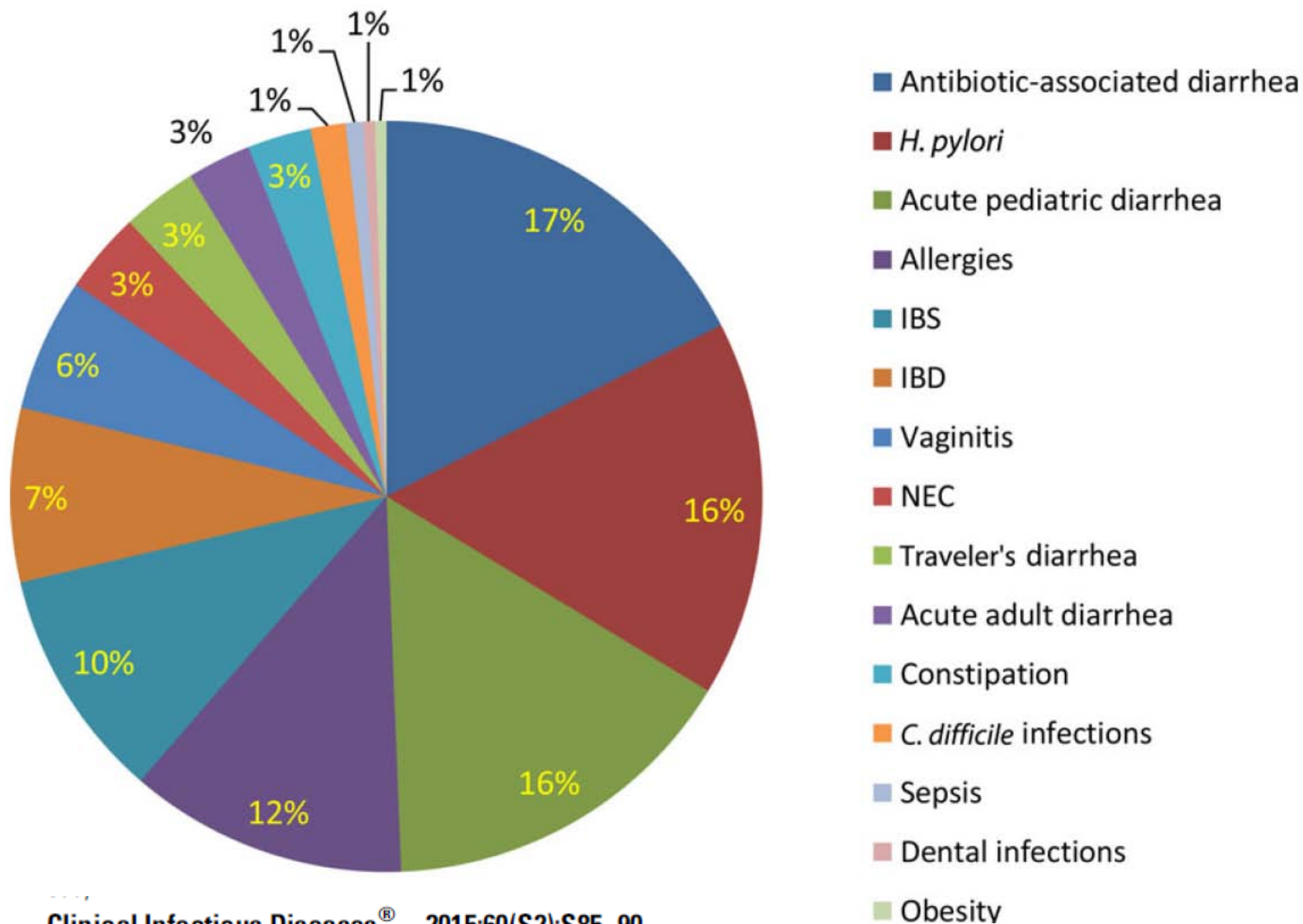


Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: probióticos y prebióticos. Febrero 2017

INDICACIÓN	CEPAS
Tratamiento diarrea aguda	<i>S. boulardii</i> cepa <i>cerevisiae</i> (2)
Prevención diarrea <i>C. difficile</i>	<i>L. casei</i> DN-114, <i>L. acidophilus</i> CL 1285 + <i>L. casei</i> LBC80R (2)
Prevención diarrea asociada a antibióticos	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i> , <i>L. casei</i> DN-114, <i>L. acidophilus</i> CL 1285 + <i>L. casei</i> LBC80R (1)
Trastornos intestinales funcionales (SII)	LGG, <i>S. boulardii</i> , <i>B. infantis</i> 35624, <i>B. animalis</i> DN-173010, <i>L. plantarum</i> 299v, GOS (2)
Intolerancia a la lactosa	<i>L. Bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> (1)
Tratamiento del estreñimiento	Lactulosa (2)
Tratamiento encefalopatía hepática	Lactulosa (1). VSL#3 (2)
Terapia adyuvante erradicación Hp	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i> , <i>B. clausii</i> , <i>L. reuteri</i> DSM 17938 + <i>L. reuteri</i> ATCC 6475 (2)
EICI (CU)	VSL#3 , <i>E.coli</i> Nissle 1917 (2)
Prevención y mantenimiento pouchitis	VSL#3 (1)
Sepsis postoperatoria cirugía abdominal	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. longum</i> 88 (1)
Población sana	<i>L. casei</i> cepa Shirota (3)

Indicaciones en adultos de probióticos con nivel de evidencia 1 y 2

40% indications related diarrhea

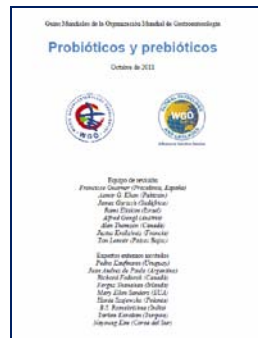


¿Son eficaces en la diarrea aguda?

- > eficaz en la viral (**rotavirus**) que enteroinvasiva
- < eficacia en la prevención (vacuna)
- ↓ **duración** (1-2 días)
- ↓ **severidad**:
 - frecuencia de las deposiciones
 - ↓ nº ingresos y tiempo de hospitalización
- **Empleo**:
 - precoz (antes de 48 horas)
 - duración (> 5 días)
 - dosis adecuada



2009



2017



2014

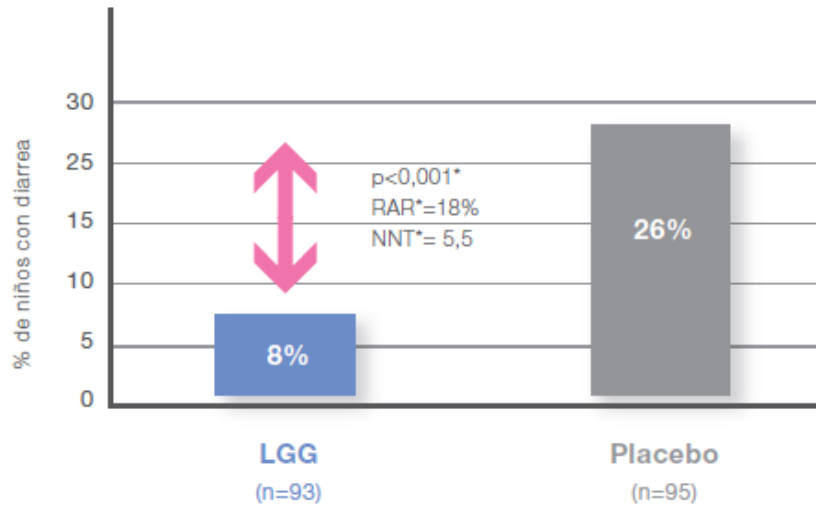


2014

Diarrea asociada a antibióticos

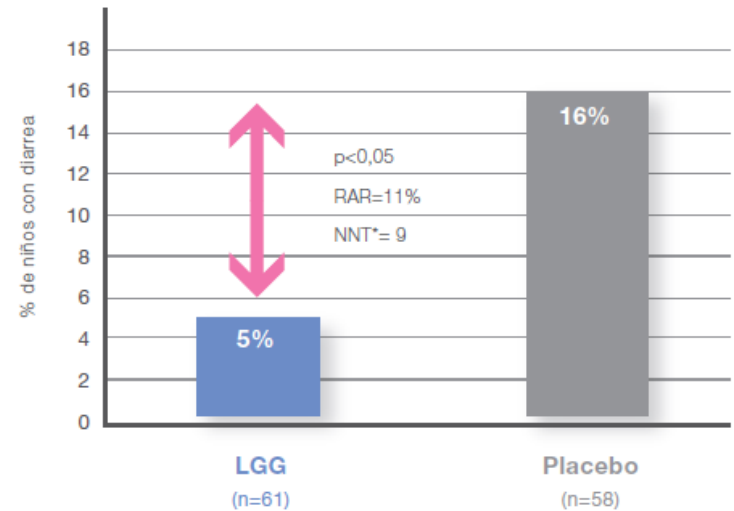


Frecuencia de aparición de diarrea



Vanderhoof y cols. J Pediatr. 1999;135(5):564-8.

Frecuencia de aparición de diarrea



Arvola y cols. Pediatrics. 1999;104(5):e64.

¿Son eficaces en el síndrome del intestino irritable?

The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review

P Moayyedi,¹ A C Ford,¹ N J Talley,² F Cremonini,³ A E Foxx-Orenstein,³ L J Brandt,⁴ E M M Quigley⁵



Gut 2010;**59**:325–332. doi:10.1136/gut.2008.167270

RS de 19 EC

1650 adultos con SII

Probiotico vs placebo

Mejoría síntomas global

(↓ dolor abdominal)

RR 0.71 (IC 95% 0.57-0.68)

NNT 4 (IC 95% 3-12)

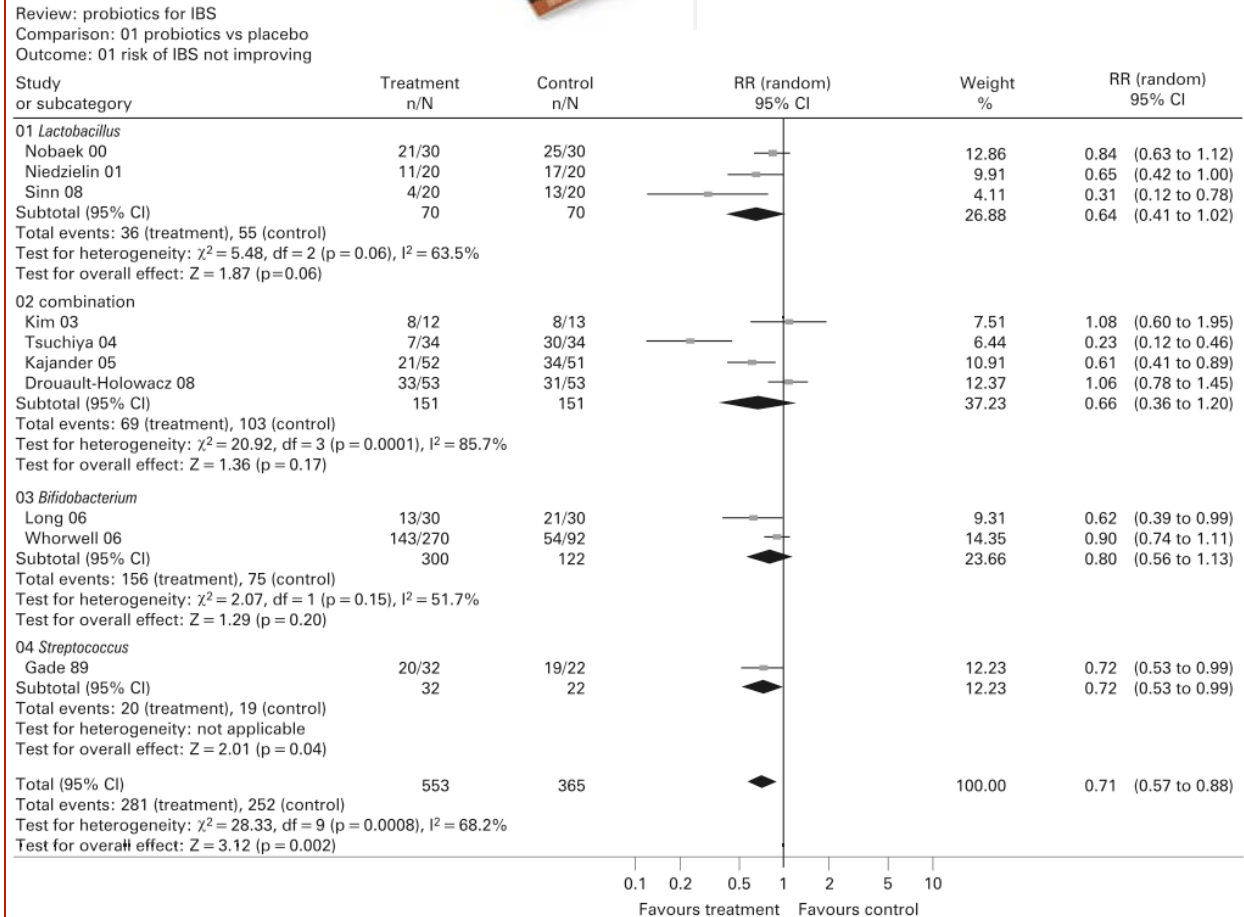
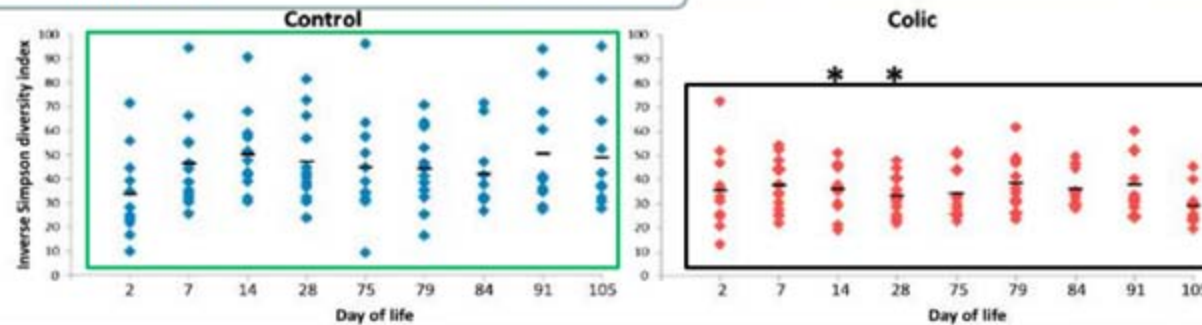


Figure 2 Forest plot of trials comparing probiotics with placebo reporting a dichotomous outcome. IBS, irritable bowel syndrome.

De Weerth (2013)

De Weerth (2013)



↑ *Firmicutes*
Bacteroidetes
Lactobacillus
Bifidobacterium

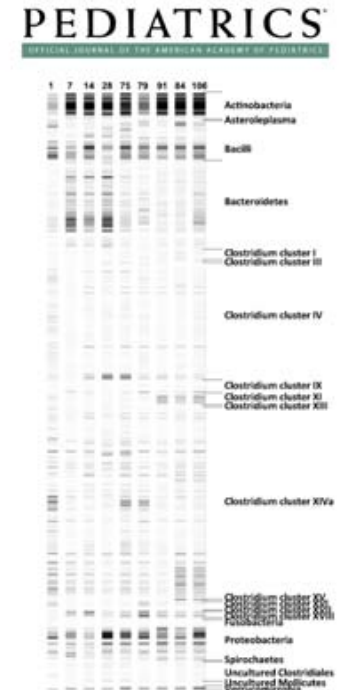
PRODUCTORES DE BUTIRATO

Butyrivibrio crossotus
Eubacterium rectale
Eubacterium hallii

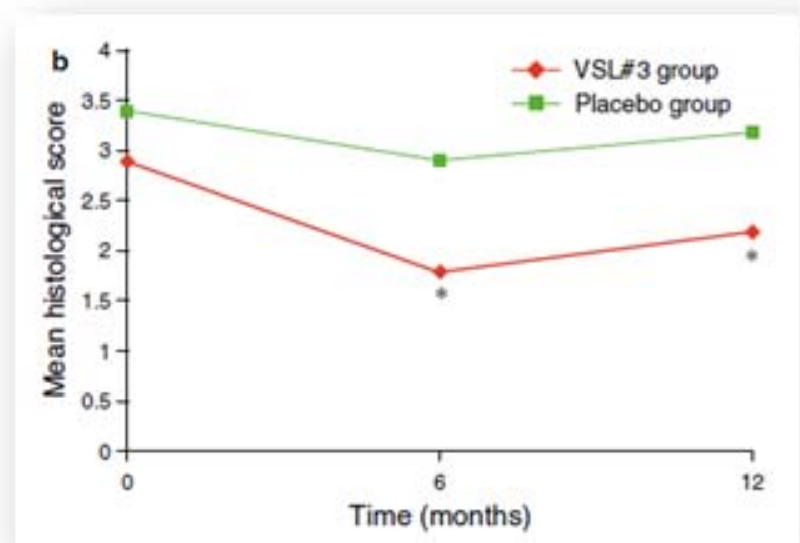
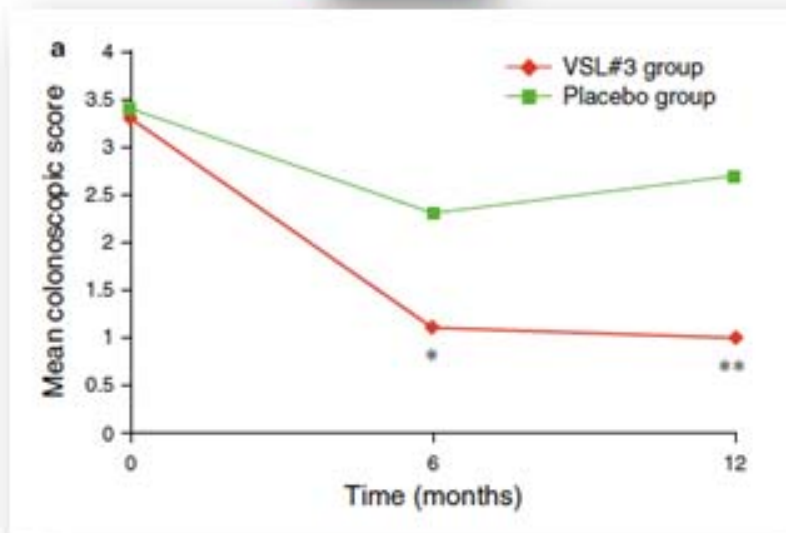
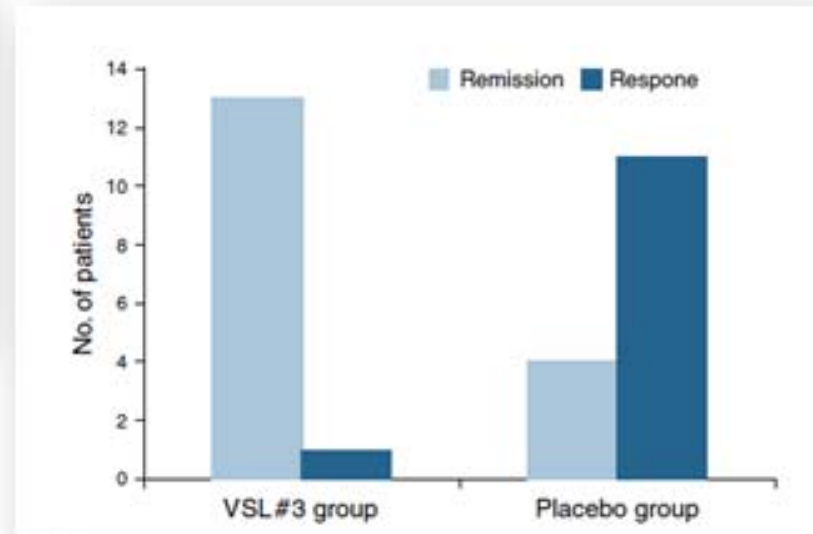
↑ diversidad bacteriana



↑ *Proteobacteria*
Escherichia,
Klebsiella
Serratia, *Vibrio*,
Yersinia,
Pseudomonas



¿Cuál es el papel en la enfermedad inflamatoria intestinal?



¿Son eficaces clínicamente?

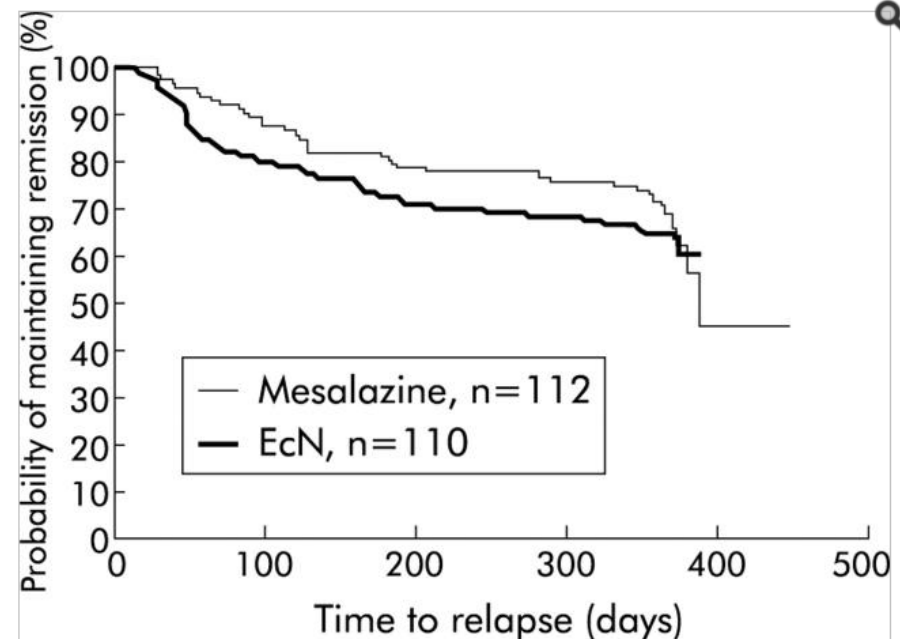
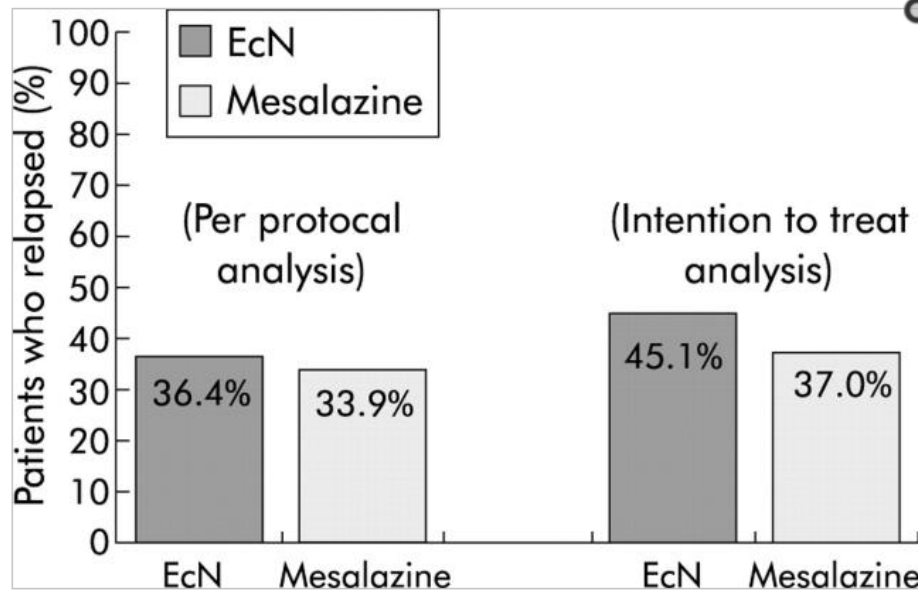
GUT

An International Journal of Gastroenterology and Hepatology

Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine

Gut 2004;53:1617-1623. doi: 10.1136/gut.2003.037747

W Kruis, P Frič, J Pokrotnieks, M Lukáš, B Fixa, M Kaščák, M A Kamm, J Weismueller, C Beglinger, M Stolte, C Wolff, J Schulze



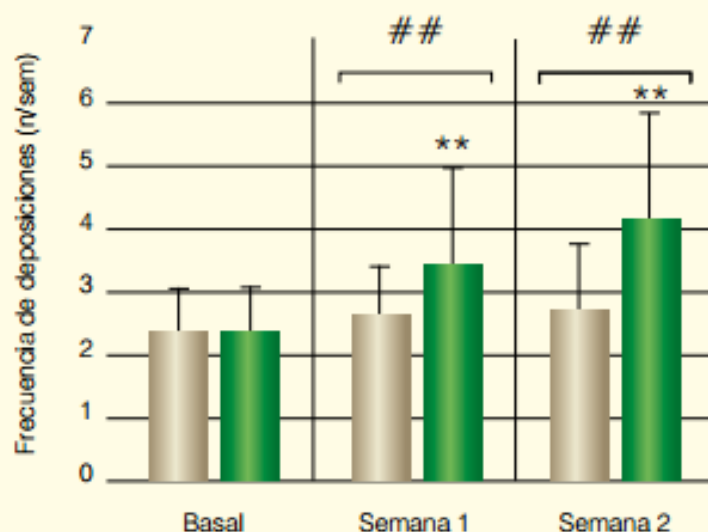
Colitis ulcerosa

RAPID COMMUNICATION

Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women



FRECUENCIA DEPOSICIONES TRAS UNA O DOS SEMANAS DE CONSUMO ACTIVIA® O GRUPO CONTROL



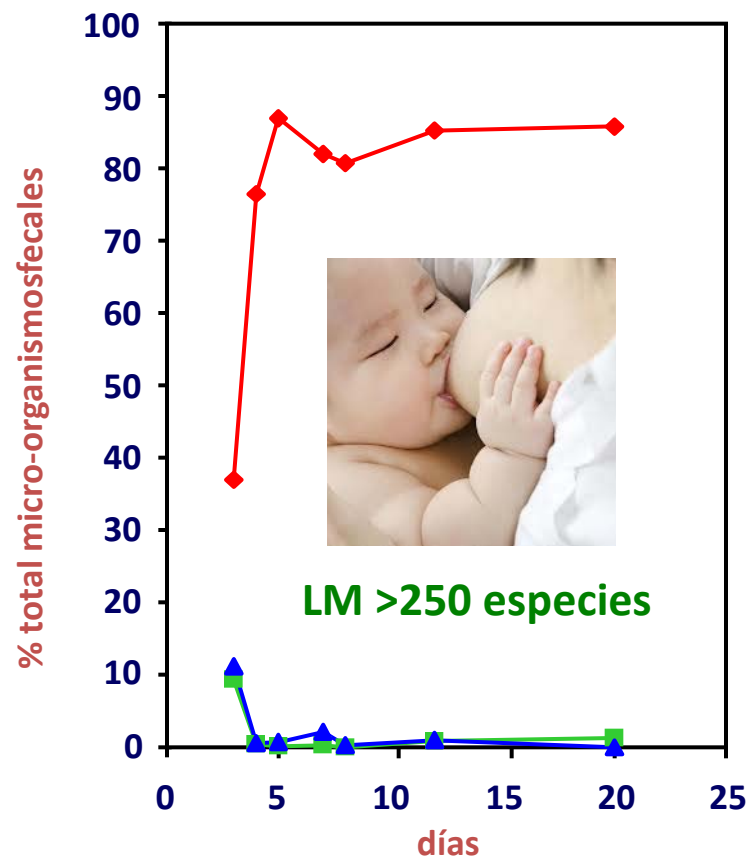
** : comparación intra grupos $p < 0.01$
: comparación inter grupos $p < 0.01$

Bifidobacterium lactis DN-173 010

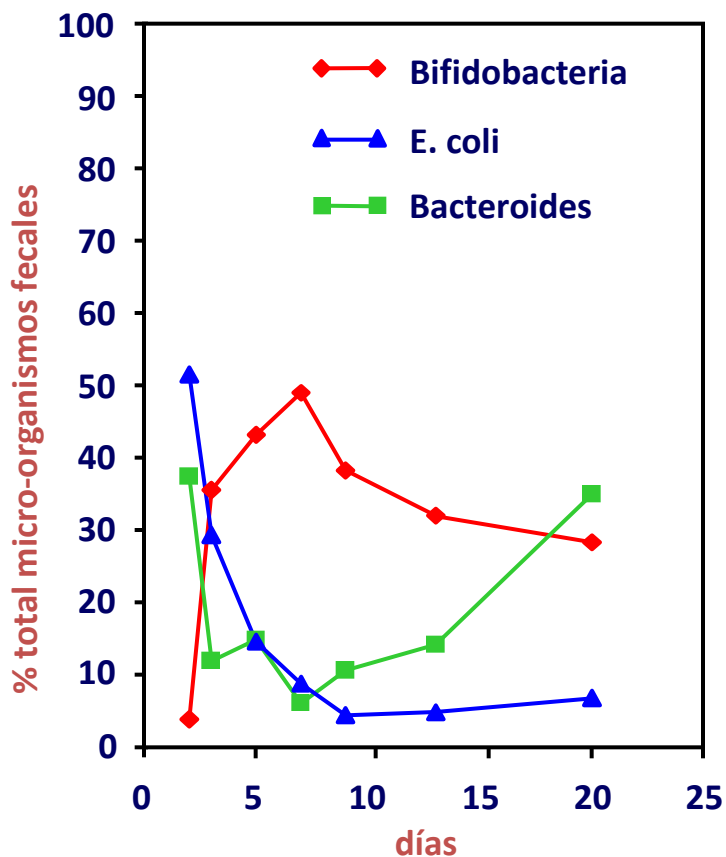
YANG et al., 2008

¿Cómo influye el tipo de lactancia?

Lactantes con leche materna



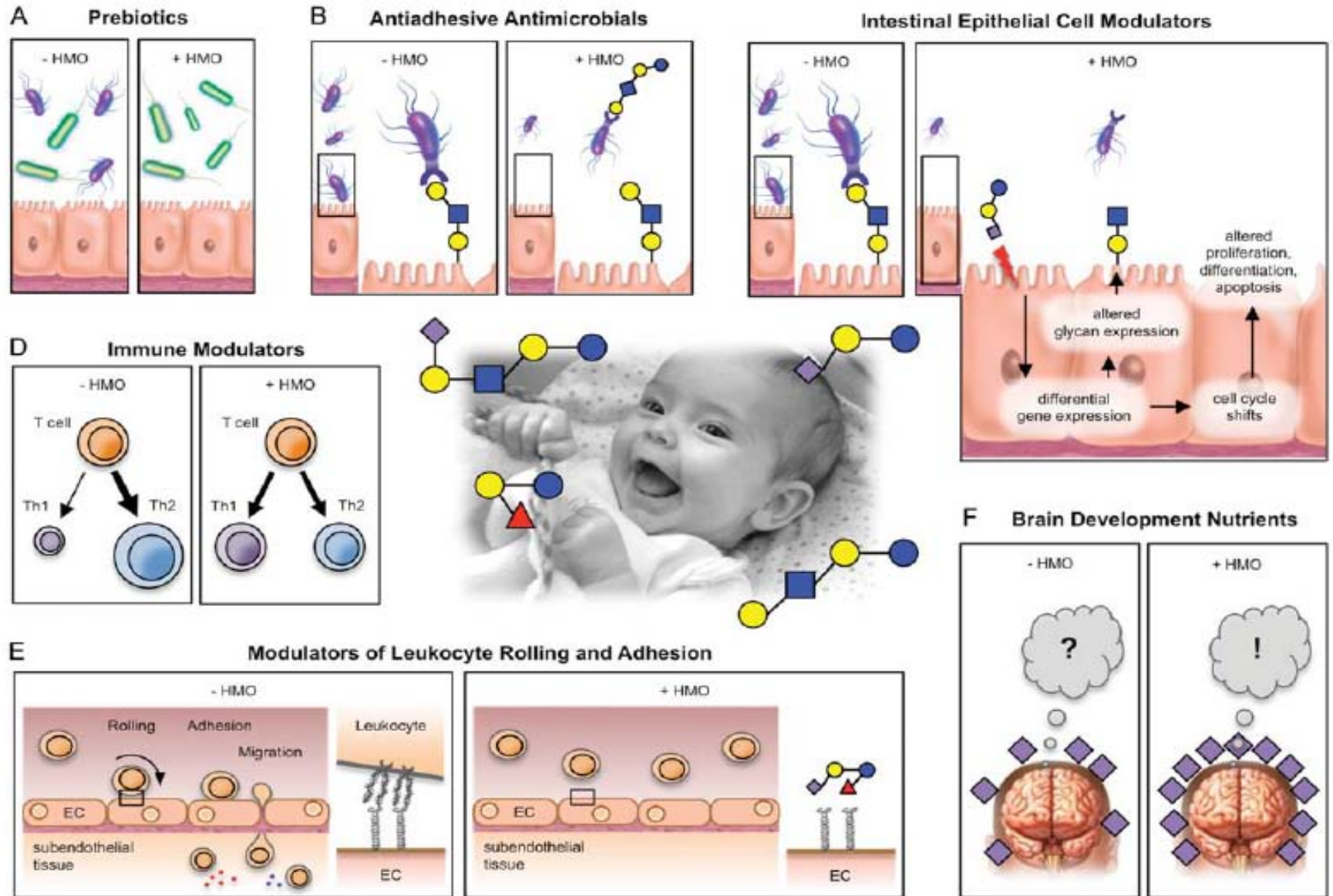
Lactantes con leche de fórmula



La inclusión de bacterias probióticas podrían ser la solución para mejorar la microbiota intestinal de los lactantes con FA

Penders. Pediatrics 2006 118 511-21

HMO may benefit the breast-fed infant in multiple different ways



¿Pueden prevenir la enterocolitis necrotizante?

- **Prematuro (5-7% con mortalidad 20-30%):**
 - Retraso en la alimentación enteral
 - Empleo de antibioterapia
- **Intento de “normalizar” la microbiota (↑ bifidobacterias)**
- **Resultados prometedores (probióticos vs control) (1,2)**
 - < riesgo de desarrollar NEC grave
 - < índice de mortalidad
 - < tiempo nutrición enteral completa
 - = riesgo sepsis nosocomial
- **Prudentes**
 - Riesgo de empleo por su inmadurez inmunológica
 - Escasos número de casos de ECC



Human Milk Probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Reduces the Incidence of Gastrointestinal and Upper Respiratory Tract Infections in Infants

*José Maldonado, †Francisco Cañabate, †Luis Sempere, †Francisco Vela, †Ana R. Sánchez,
§Eduardo Narbona, ||Eduardo López-Huertas, †Arjan Geerlings, †Antonio D. Valero,
‡Mónica Olivares, and *Federico Lara-Villoslada



Edad 6-12 meses.

Doble ciego placebo controlado.

Grupos de estudio: fórmula + GOS / fórmula +GOS+ *L. fermentum*

	Control group, n = 91		Experimental group, n = 97		Incidence rate ratio (95% CI)	Incidence rate decrease, %	P
	No. events	Incidence rate (SD)	No. events	Incidence rate (SD)			
Gastrointestinal infections	33	0.363 (0.53)	19	0.196 (0.51)*	0.54 (0.31–0.95)	46	0.032
Respiratory infection	134	1.470 (1.31)	106	1.093 (1.00)*	0.74 (0.58–0.96)	26	0.022
Upper respiratory	121	1.330 (1.23)	94	0.969 (0.96)*	0.73 (0.56–0.95)	27	0.021
Lower respiratory	13	0.143 (0.35)	12	0.124 (0.33)	0.87 (0.40–1.90)	13	0.719
Otitis	12	0.132 (0.34)	7	0.072 (0.26)	0.55 (0.22–1.32)	45	0.177
Urinary tract infections	5	0.055 (0.22)	1	0.010 (0.10)	0.19 (0.02–1.56)	81	0.083
Other infections*	5	0.055 (0.22)	9	0.093 (0.29)	1.69 (0.50–1.85)	–69	0.326
Total infections	189	2.08 (1.59)	142	1.46 (1.16)*	0.70 (0.57–0.88)	30	0.002
Febrile episodes	78	0.857 (0.90)	67	0.690 (0.88)	0.81 (0.68–0.94)	19	0.203
Antibiotic treatments	57	0.626 (0.90)	52	0.536 (0.70)	0.86 (0.59–1.24)	14	0.445

CI = confidence interval; SD = standard deviation.

*Other infections include chickenpox, Epstein-Barr virus, herpesvirus, oral candidiasis, conjunctivitis, and febrile episodes of unknown origin.

Mastitis subagudas

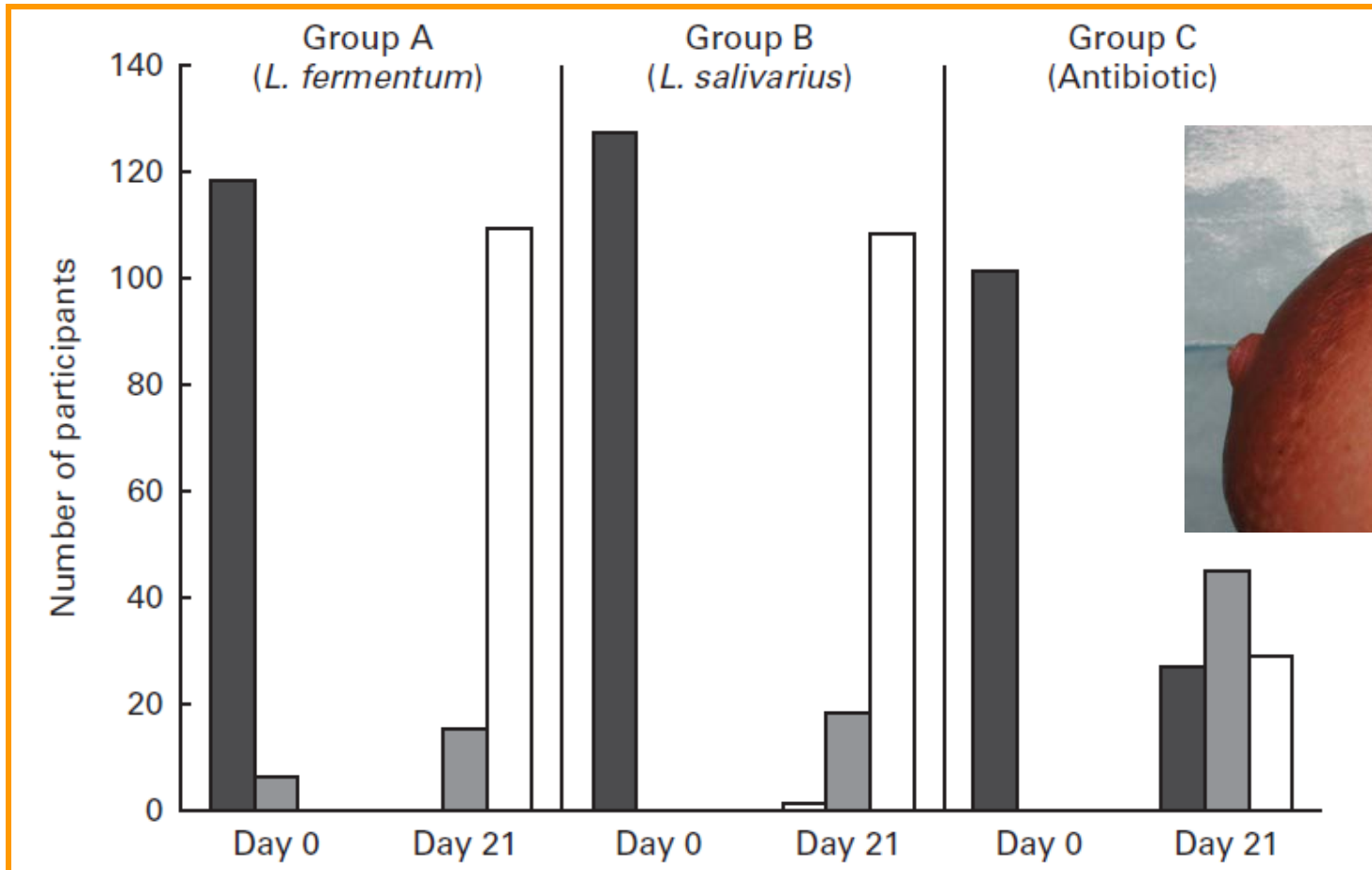
352 mujeres



Mastitis
Staph/Strep > 10⁴ ufc/mL
Sin otra patología

GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
PROBIÓTICO <i>L. fermentum</i> CECT5716 ~2 × 10 ⁹ ufc	PROBIÓTICO <i>L. salivarius</i> CECT5713 ~2 × 10 ⁹ ufc	ANTIBIÓTICO
		
N = 124 (35%)	N = 127 (36%)	N = 101 (29%)


3 semanas



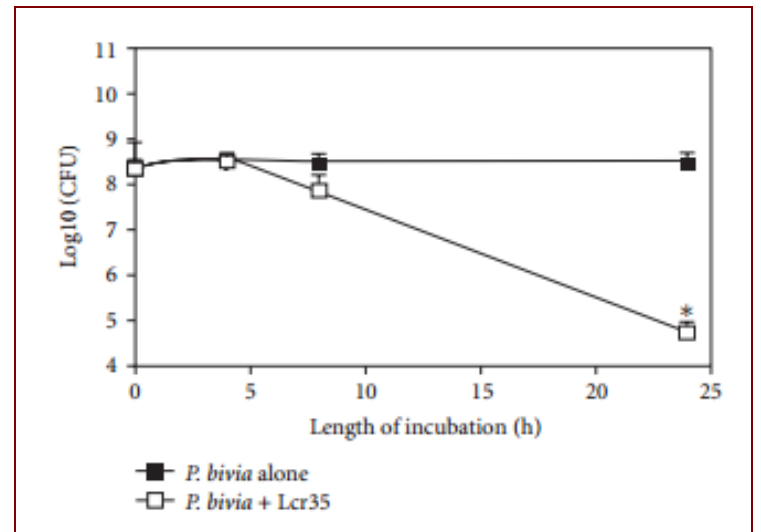
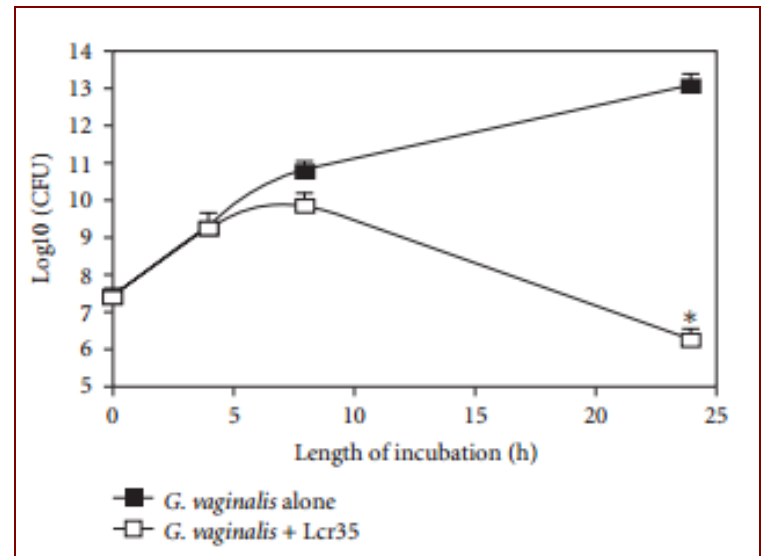
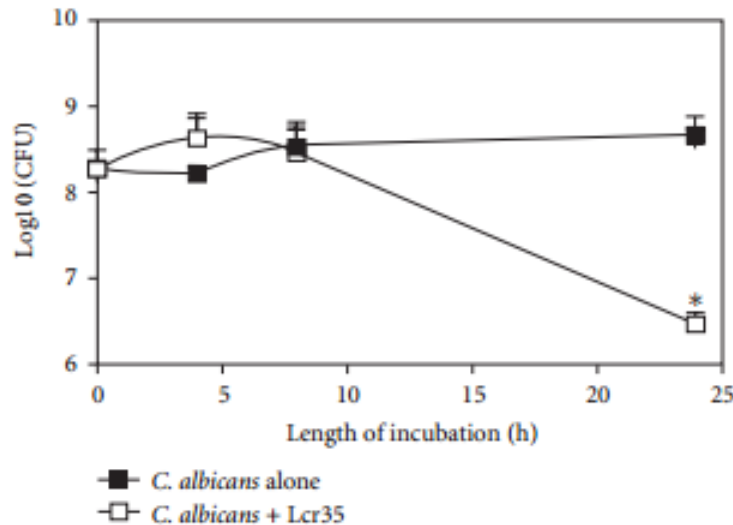
Fernandez et al. Benef Microbes 2014

Adhesion of Human Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to Cervical and Vaginal Cells and Interaction with Vaginosis-Associated Pathogens

Sophie Coudeyras, Gwendoline Jugie, Marion Vermerie, and Christiane Forestier

Infect Dis Obstet Gynecol. 2008; 2008: 549640.

Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology



Los Lactobacilos podrían ser una alternativa prometedora, costo-efectiva y segura en la prevención de las recurrencias en población seleccionada

Patología odontológica

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**
Mira Obrador

(10) **Pub. No.:** US 2014/0147426 A1

(43) **Pub. Date:** May 29, 2014

(54) **ANTICARIES COMPOSITIONS AND PROBIOTICS/PREBIOTICS**

(75) **Inventor:** Alejandro Mira Obrador, Valencia (ES)

(73) **Assignee:** CENTRO SUPERIOR DE INVESTIGACION EN SALUD PUBLICA (CSISP), Valencia (ES)

(52) **C12R 1/46** (2006.01)

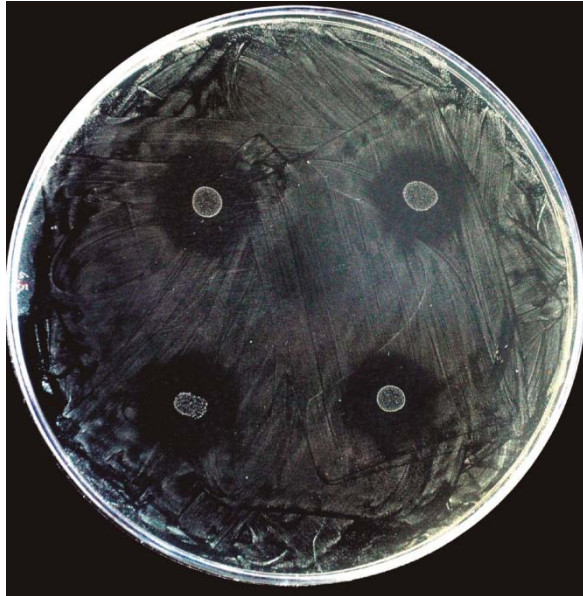
C07K 14/47 (2006.01)

C07K 14/315 (2006.01)

U.S. Cl.

CPC **A61K 35/744** (2013.01); **C07K 14/47** (2013.01); **C07K 14/315** (2013.01); **C12R 1/46** (2013.01); **A23L 1/3014** (2013.01)

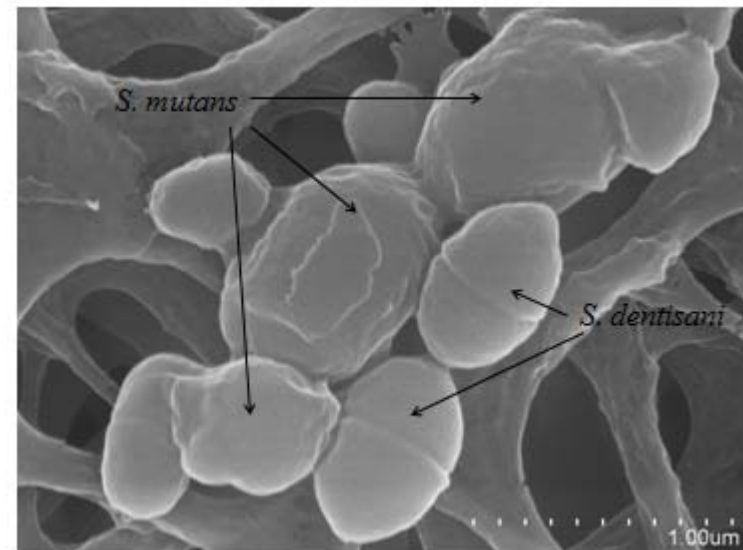
USPC **424/93.44**; 530/324; 514/2.6; 435/253.4



Streptococcus dentisani

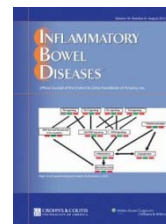
Cultivo en tapiz de la bacteria causante de la caries ***Streptococcus mutans***, que se ve inhibida por las bacteriocinas producidas por cuatro colonias de ***Streptococcus dentisani***, actualmente desarrollado como probiótico anti-carie.

“Un beso es un intercambio de saliva y bacterias”

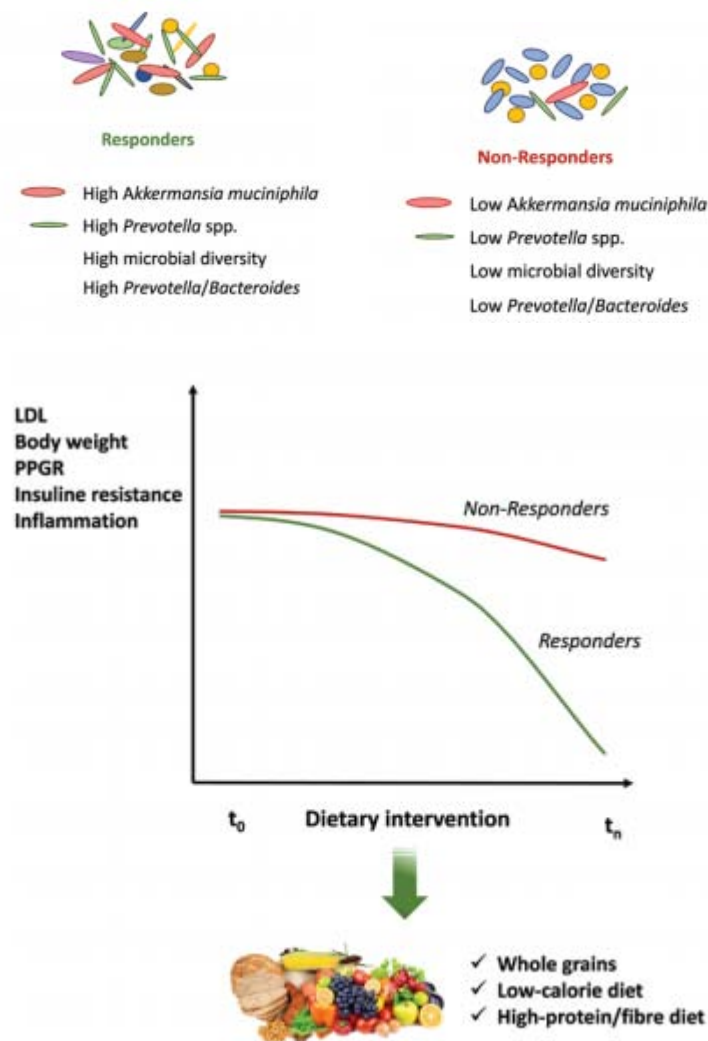
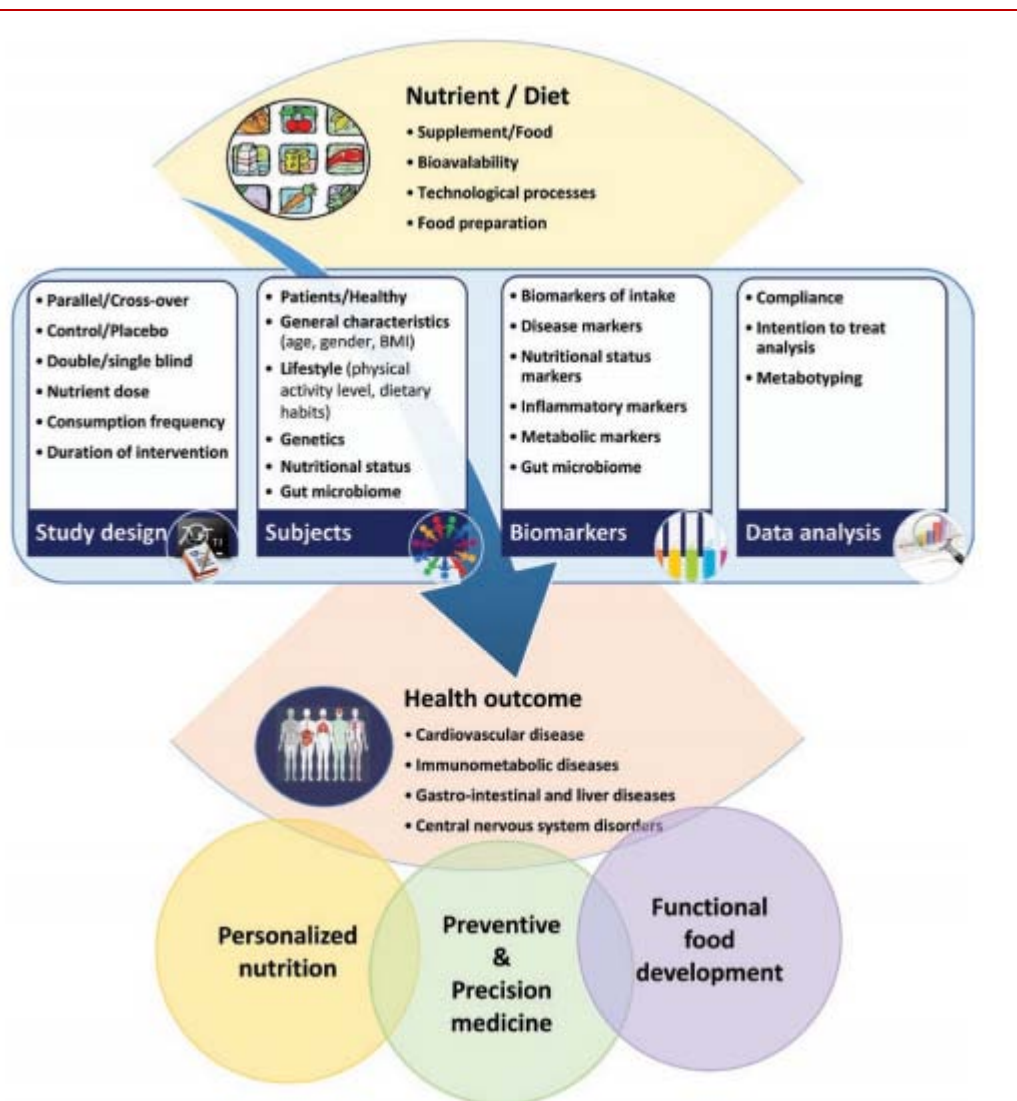


Dietary Interventions to Modulate the Gut Microbiome—How Far Away Are We From Precision Medicine

Francesca De Filippis, PhD,^{*,†} Paola Vitaglione, PhD,^{*,†} Rosario Cuomo, MD,^{1,‡}
Roberto Berni Canani, PhD,^{1,§,¶,||} and Danilo Ercolini, PhD^{*,†}



Obesidad

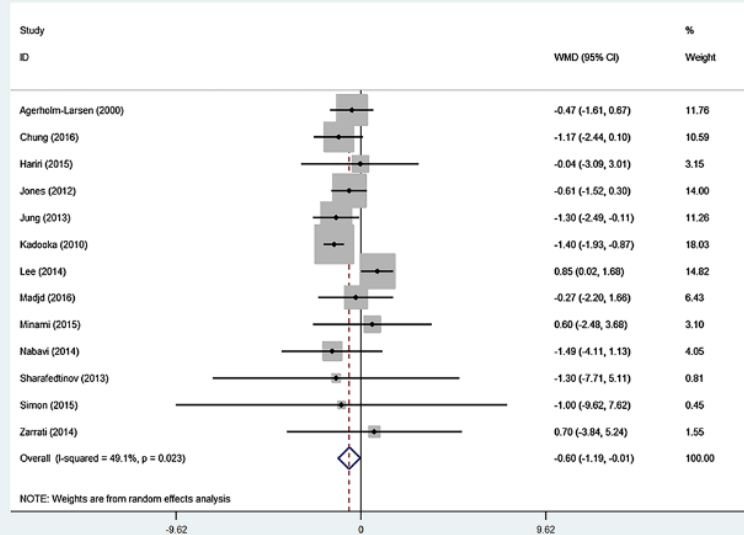


Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

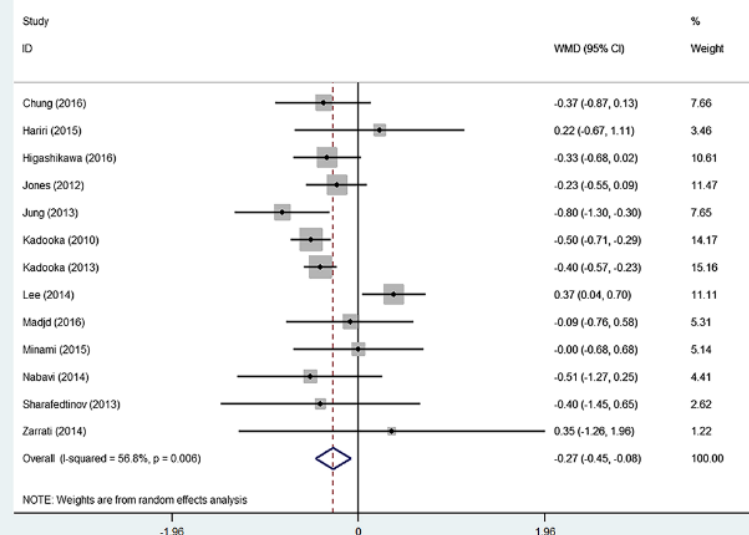
H. Borgeraas , L. K. Johnson, J. Skattebu, J. K. Hertel, J. Hjelmæsæth



View issue TOC
Volume 19, Issue 2
February 2018
Pages 219-232



BW



BMI

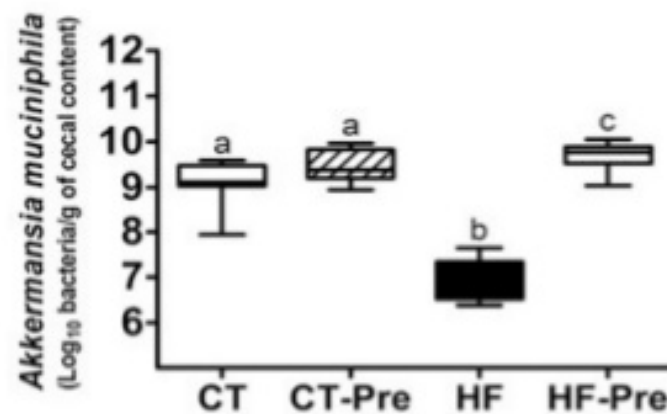
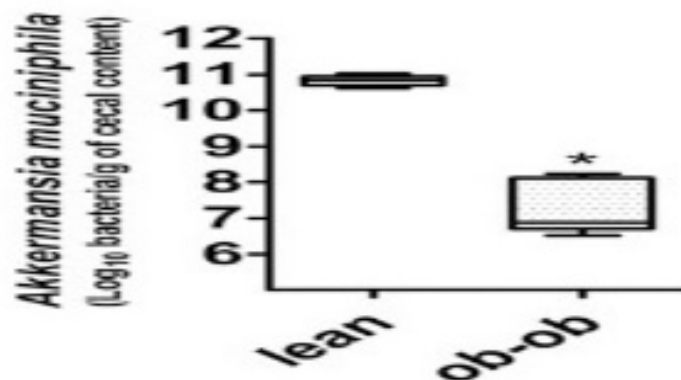
Akkermansia muciniphila

Microbiota fingerprint of obesity?

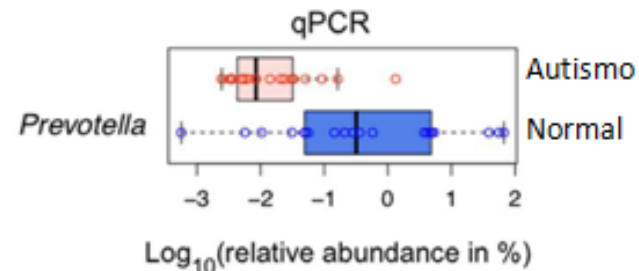
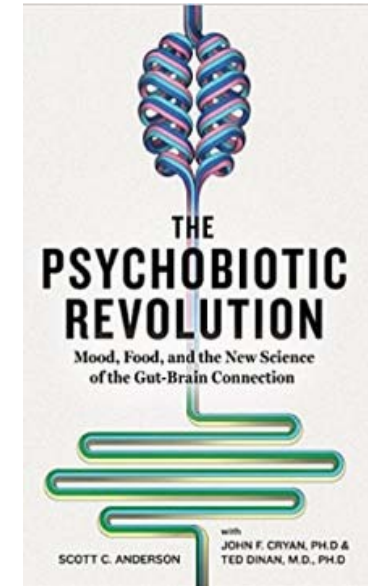
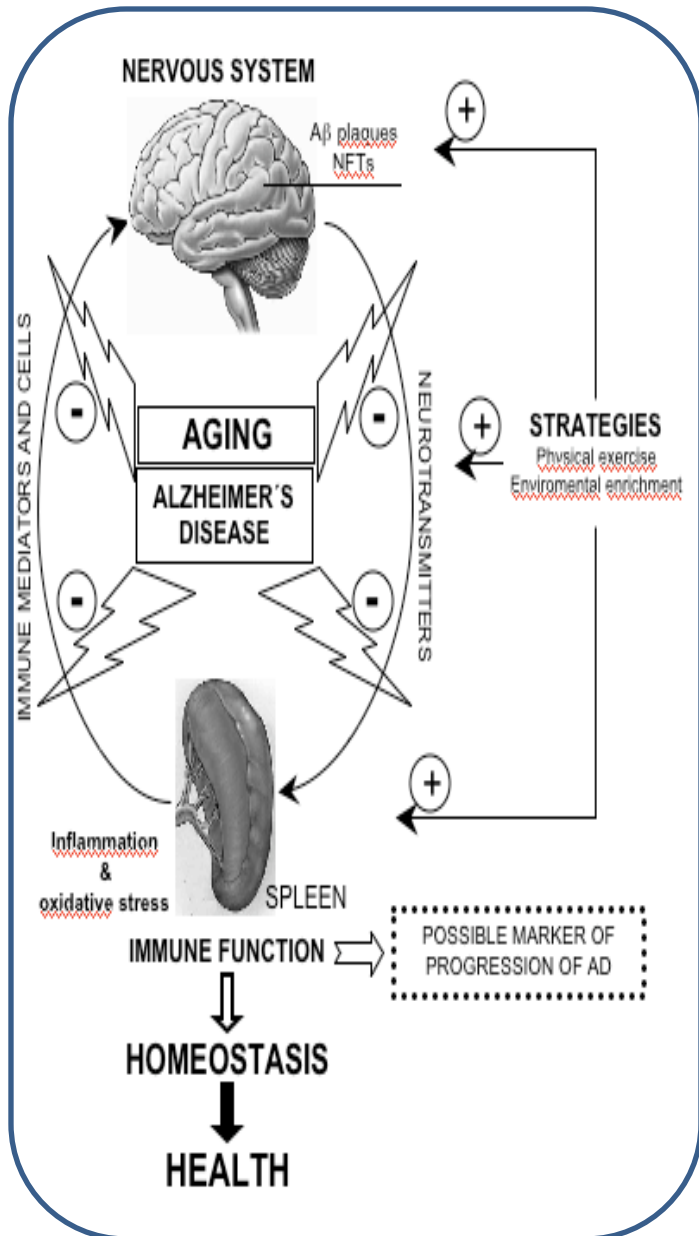
➤ **Akkermansia muciniphila** is a mucin-degrading bacteria that resides in the mucus layer

➤ Lower abundance of *A. muciniphila* in leptin-deficient obese than in lean mice

➤ 100-fold decrease of *A. muciniphila* in high-fat-fed mice



Eje microbiota-cerebro-intestino



En niños con autismo, los niveles de *Prevotella* son inferiores.
Kang et al. 2013. Plos One 8:e68322

¿Hay relación con el autismo?



Adams et al. *BMC Gastroenterology* 2011, **11**:22
<http://www.biomedcentral.com/1471-230X/11/22>

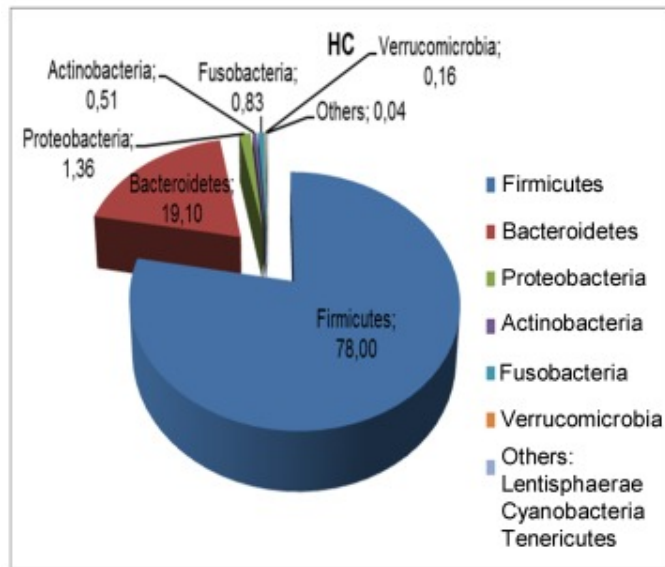
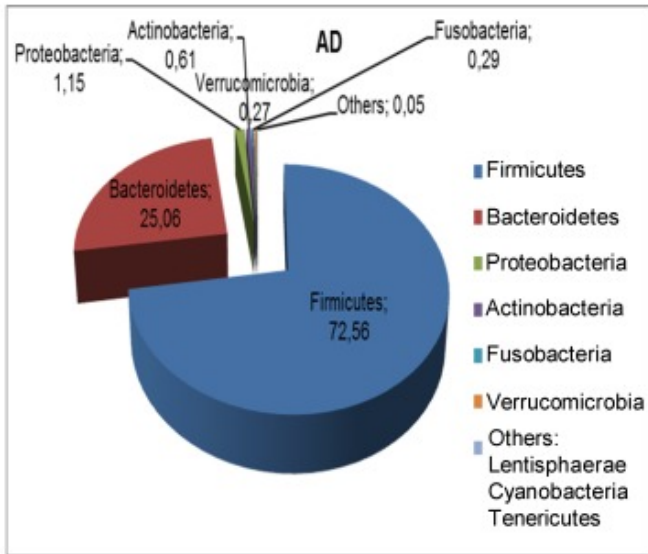
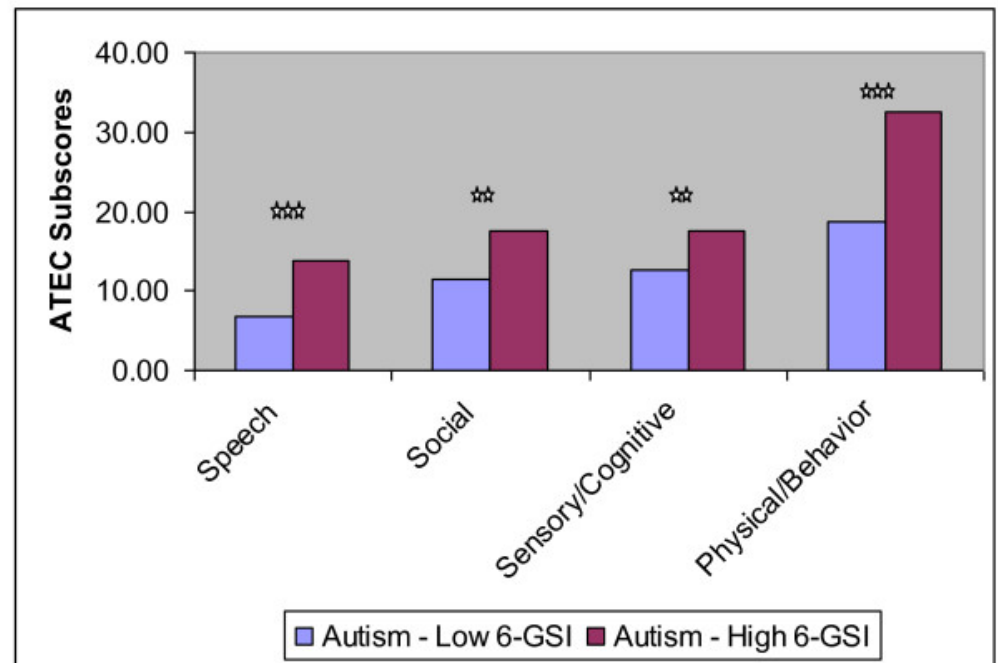


Figure 2.

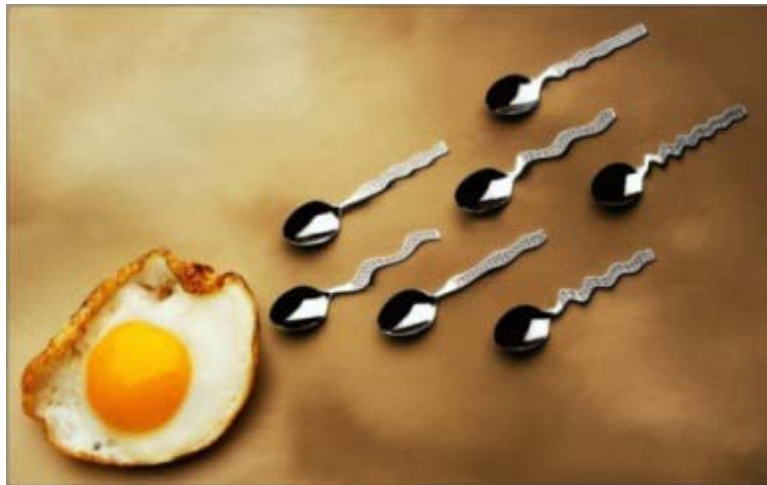
Resolution: **standard** / [high](#)



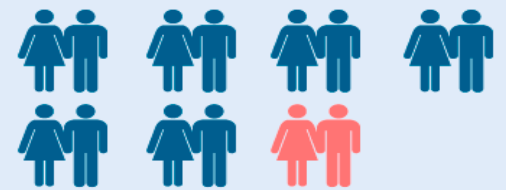
Fecal Microbiota and Metabolome of Children with Autism Developmental Disorder Not Otherwise Specified

Maria De Angelis, Maria Piccolo, Lucia Vannini, Sonya Siragusa, Andrea De Giacomo, Diana Isabella Serraz, Maria Elisabetta Guerzoni, Marco Gobetti, Ruggiero Francavilla

Published: October 09, 2013 • DOI: 10.1371/journal.pone.0076993



LA INFERTILIDAD
ES MÁS
COMÚN
DE LO QUE CREES



1 DE CADA 6 PAREJAS

En México, una de cada seis parejas
tiene problemas de infertilidad.

- Durante los tres primeros meses de embarazo la madre mantiene el mismo microbioma digestivo que antes de quedar embarazada
- A partir del cuarto mes y hasta el sexto inicia cambios
- Los cambios son drásticos en el último trimestre de embarazo; su microbioma pierde diversidad, aumentan las actinobacterias y las proteobacterias y aparece inflamación intestinal
- Pocos días después del parto la mujer recupera su microbioma digestivo original
- El microbioma endometrial de mujeres con problemas de infertilidad es distinto

El futuro: microbioma como diagnóstico



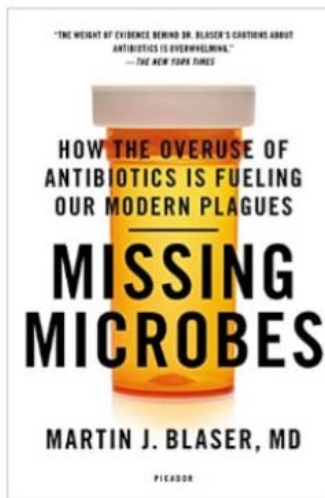
Can I Test the Health of My Gut Microbiota?

Ask Well

By RONI CARYN RABIN JULY 7, 2017



“You’ll get an enormous amount of data that is basically uninterpretable,” said Dr. Martin J. Blaser, director of the Human Microbiome Program at New York University, though he added, “there are people who will be very happy to take your money and tell you they can interpret it.”



Población sana

World Gastroenterology Organization Global Guidelines



A Resource Sensitive Solution

Probiotics and prebiotics

December 2016

Healthy population – reducing incidence of hard or lumpy stools

Lactobacillus casei strain Shirota

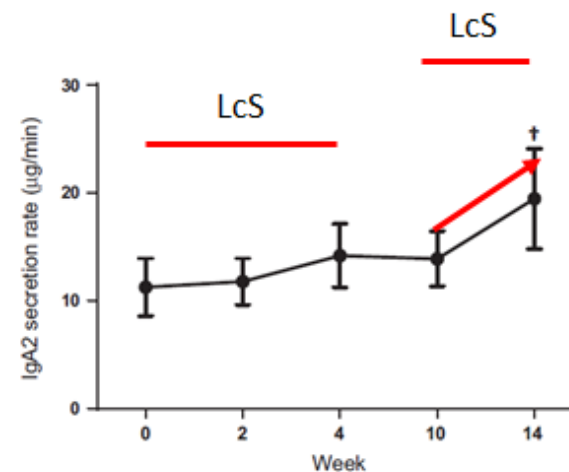
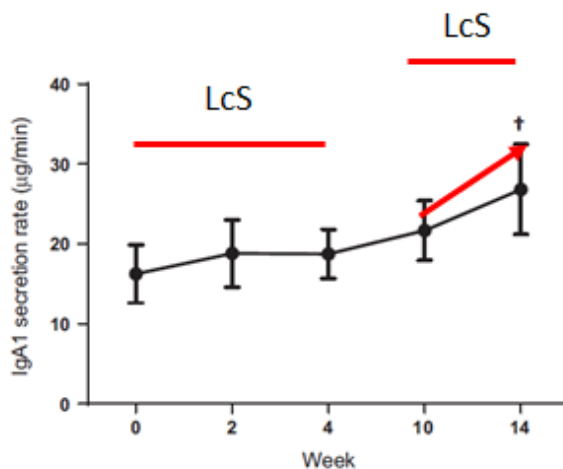
gram of product

6.5 x 10⁹ in
fermented milk,
once daily

3

(65)

-

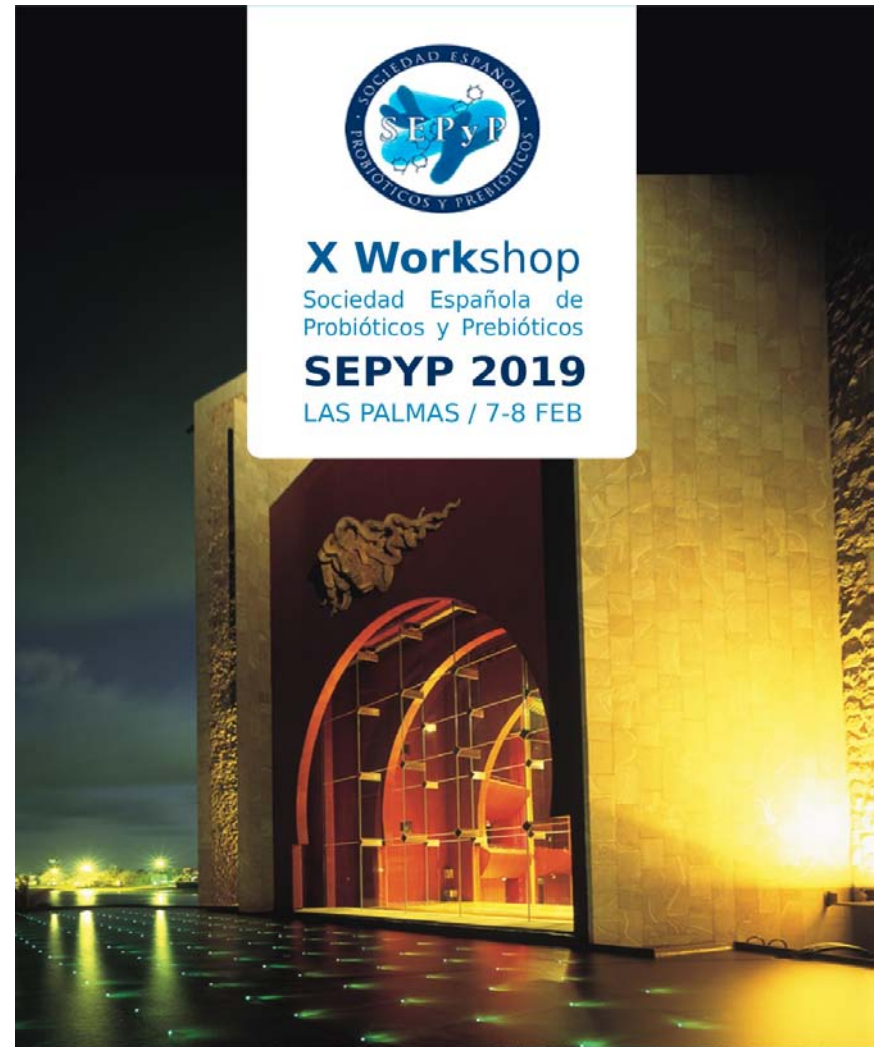


Conclusiones

- Empezamos a percibir de una forma distinta la importancia de las bacterias en la salud y la enfermedad
- La microbiota autóctona es esencial para los seres vivos
- Papel de la microbiota en muchas patologías: **DISBIOSIS**
¿causa o consecuencia?
- Posibilidad de modulación de la microbiota con la dieta y el estilo de vida y con probióticos/prebióticos
- Es la revolución más importante en biología desde los trabajos de Darwin
- Queda mucho por entender y un largo camino que recorrer

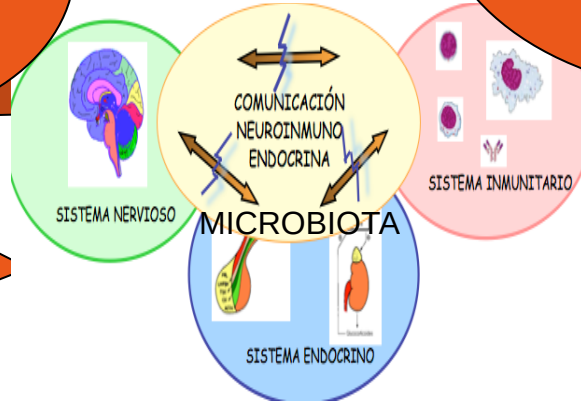


Muchas gracias



CONCLUSIONES

PROPUESTA



**Probióticos
(Psicobióticos)
Prebióticos**

**SISTEMA
INMUNITARIO**

**QUEDA MUCHO POR HACER
(Investigar más y mejor).
Pero merece la pena**



LONGEVIDAD SALUDABLE



MUCHAS GRACIAS

