



Probióticos, Prebióticos y Salud: Evidencia Científica

VI Workshop

#SEPyP

15

VII Workshop

#SEPyP

16



#SEPyP 15

MI CROBIÓTI CA Y OBESIDAD

JUAN EVARISTO SUÁREZ
GASPAR PÉREZ MARTÍNEZ
ASCENSIÓN MARCOS

APLICACIONES CLÍNICAS

JUAN JOSÉ DÍAZ MARTÍN
ANTONIO CANO

USOS CLÍNICOS

JUAN MIGUEL RODRÍGUEZ
CRISTINA ANDRÉS LACUEVA
MARIANELA MEGO SILVA
VIRGINIA ROBLES
JAVIER FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ
JOSÉ ANTONIO MORENO
GUILLERMO ÁLVAREZ-CALATAYUD

INMUNONUTRICIÓN

ERIKA ISOLAURI
SONIA GONZÁLEZ SOLARES
FRANCESCA ALGIERI
NURIA SALAZAR
MARÍA DEL MAR RIGO-ANDROVER
MARÍA TABERNERO URBIETA
ALBA RODRÍGUEZ-NOGALES

CONSENSO CIENTÍFICO SOBRE PREBIOTICOS

NIEVES CORZO

MICROBIOLOGÍA Y VETERINARIA

COLLIN HILL
MARTA POZUELO
MARÍA ALEXANDRA CAÑAS PACHECO
CLAUDIO HIDALGO
SUSANA DELGADO
SARA NOTARARIGO
GASPAR PÉREZ MARTÍNEZ
LORENA RUIZ GARCÍA
DAVID RÍOS-COVIÁN
ARANCHA HEVIA GONZÁLEZ
MARTA CORZO MARTÍNEZ
GASPAR PÉREZ MARTÍNEZ
TANIA PÉREZ-SÁNCHEZ

ÍNDICE

- 8** “En el momento del cambio a una dieta adulta, a partir de los 2 años, ya están en el intestino todos los actores que determinarán el asentamiento de una microbiota madura y compensada”
JUAN EVARISTO SUÁREZ
Área de Microbiología de la Universidad de Oviedo
- 12** “Conocer las anomalías metabólicas de las madres con sobrepeso durante el embarazo y la lactancia podrá ayudar, quizá, a desarrollar estrategias que ayuden a controlar el desarrollo de obesidad”
GASPAR PÉREZ MARTÍNEZ
Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Valencia (IATA-CSIC)
- 15** “La modulación de la composición de la microbiota intestinal podría ser de utilidad como estrategia de intervención para tratar y prevenir la obesidad, así como los trastornos metabólicos asociados”
ASCENSIÓN MARCOS
Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC). Madrid
- 18** “Disponemos de evidencias suficientes que nos indican la utilidad de determinados probióticos en el tratamiento de numerosas enfermedades digestivas”
JUAN JOSÉ DÍAZ MARTÍN
Servicio de Gastroenterología Infantil del Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo)
- 20** “Los probióticos se presentan como tratamiento potencial y alentador de toda la patología asociada a alteraciones de la microbiota”
ANTONIO CANO
Servicio de Ginecología del Hospital Clínico de Valencia
- 23** “Para que las cepas probióticas que se administran oralmente puedan ejercer sus efectos beneficiosos deben resistir las condiciones ambientales del aparato digestivo”
JUAN MIGUEL RODRÍGUEZ
Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid
- 27** “Algunas cepas probióticas aisladas en la leche materna son una alternativa atractiva a la terapia con antibióticos contra la mastitis”
CRISTINA ANDRÉS LACUEVA
Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia-Universidad de Barcelona
- 28** “Los prebióticos producen a corto plazo un aumento de la producción de gas, pero luego la microbiota se adapta y modifica su metabolismo”
MARIANELA MEGO SILVA
Hospital Universitari Vall d’Hebron (Barcelona)

29 “El lavado intestinal para colonoscopia no modifica la estructura global de la microbiota, pero puede afectar a la biodiversidad y la presencia de algunas especies”

VIRGINIA ROBLES

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona)

30 “Las ratas alimentadas con productos funcionales mostraron una incidencia de tumores de colon entre un 33,27% y un 64,61% menor”

JAVIER FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ

Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias. Universidad de Oviedo

31 “El consumo de leche maternizada con la bacteria probiótica CECT7210 puede promover una microbiota más saludable en bebés”

JOSÉ ANTONIO MORENO

Laboratorios Ordesa Group (Barcelona)

32 “En 1911, Muñoz Seca observa que el periodo de transformación de la flora en niños con gastroenteritis criados a biberón es más lento”

GUILLERMO ÁLVAREZ-CALATAYUD

Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Gregorio Marañón (Madrid)

33 “Para invertir el lastre creciente que suponen las enfermedades alérgicas, puede explotarse la acción combinada de nutrientes específicos y probióticos en el medio intestinal”

ERIKA ISOLAURI

Department of Pediatrics Turku University Hospital, Finlandia

35 “La asociación entre alimentos comunes y géneros específicos de microbios podría resultar de gran importancia en pacientes con lupus eritematoso sistémico”

SONIA GONZÁLEZ SOLARES

Área de Fisiología del Departamento de Biología Funcional. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo

36 “La *E. coli* Nissle 1917 y el *Lactobacillus salivarius* podrían ser de interés para controlar la compleja patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal”

FRANCESCA ALGIERI

Departamento de Farmacología. CIBM-Universidad de Granada

37 “La cepa ‘*B. animalis*’ IPLA R1 es un candidato probiótico para ser probado en modelos animales con un estado leve de inflamación”

NURIA SALAZAR

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

38 “Dos mezclas prebióticas suministradas durante la lactancia modularon la evolución de la gastroenteritis aguda por rotavirus”

MARÍA DEL MAR RIGO-ANDROVER

Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona

39 “En individuos obesos, Lp3547 es capaz de incrementar la respuesta inflamatoria en caso de infección”

MARÍA TABERNEIRO URBIETA

Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ) de Madrid

40 “La administración de *L. fermentum* ha demostrado un efecto antiinflamatorio intestinal en colitis inducida por DSS en ratones”

ALBA RODRÍGUEZ-NOGALES

Centro de Investigación Biomédica (CIBM) de la Universidad de Granada

41 “Algunos estudios sugieren que los prebióticos podrían ejercer efectos fisiológicos beneficiosos para la salud y el bienestar del organismo”

NIEVES CORZO

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

45 “Existe la posibilidad de intervenir en la dieta de los ancianos para mejorar la diversidad de la microbiota intestinal y, con ello, su salud”

COLLIN HILL

Biosciences Institute. University College Cork. Irlanda

47 “El uso incorrecto del término ‘probiótico’ se ha convertido en un problema de grave consideración, y muchos productos explotan esta palabra sin cumplir con los criterios requeridos”

COLLIN HILL

Biosciences Institute. University College Cork. Irlanda

49 “La producción excesiva de gas y el dolor abdominal se correlaciona con varias especies bacterianas”

MARTA POZUELO

Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona

50 “La internalización de las OMVs a células epiteliales tiene lugar mediante endocitosis mediada por clatrina”

MARÍA ALEXANDRA CAÑAS PACHECO

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona

51 “La cepa *ropy* es capaz de producir una disminución del índice de actividad de la enfermedad”

CLAUDIO HIDALGO

Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Villaviciosa. Asturias

52 “La ingesta de isoflavonas produce efectos poco caracterizados en las poblaciones microbianas intestinales”

SUSANA DELGADO

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

53 "El (1-3)- β -D-glucano sustituido en posición O-2 podría tener un efecto beneficioso en individuos inmunodeprimidos y en pacientes afectados por la Enfermedad de Crohn"

SARA NOTARARIGO

Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC), Madrid

54 "En la microbiota intestinal existen especies bacterianas que interaccionan de forma beneficiosa con el intestino humano"

GASPAR PÉREZ MARTÍNEZ

Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (IATA-CSIC). Valencia

55 "La utilidad de esta biblioteca para la realización de estudios fenotípicos quedó confirmada mediante la identificación y el análisis de mutantes"

LORENA RUIZ GARCÍA

School of Microbiology & Alimentary Pharmabiotic Centre. Cork. Irlanda

56 "La presencia de EPS producidos por bifidobacterias causa modificaciones en el metabolismo energético y proteico de *Ba. fragilis*"

DAVID RÍOS-COVIÁN

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

57 "Este trabajo proporciona un protocolo sencillo para la separación de microbiota fecal del resto de materia fecal"

ARANCHA HEVIA GONZÁLEZ

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA), Villaviciosa. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

58 "El aprovechamiento de subproductos de la industria agroalimentaria se ha convertido en una actividad de gran importancia económica"

MARTA CORZO MARTÍNEZ

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

59 "La sustitución total de la harina de pescado tuvo un impacto importante en el perfil de la microbiota"

GASPAR PÉREZ MARTÍNEZ

Instituto de Agroquímica y Tecnológica de los Alimentos (IATA-CSIC) de Valencia

60 "La adición de 'L. pentosus' LB-31 en la dieta de los pollos produce una respuesta de tipo probiótico en algunos indicadores fisiológicos"

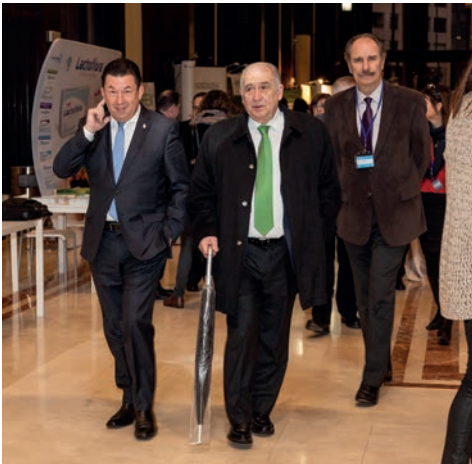
TANIA PÉREZ-SÁNCHEZ

Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza

Patrocinadores







“En el momento del cambio a una dieta adulta, a partir de los 2 años, ya están en el intestino todos los actores que determinarán el asentamiento de una microbiota madura y compensada”



JUAN EVARISTO SUÁREZ

Área de Microbiología de la Universidad de Oviedo

El contenido científico del VI Workshop Probióticos, Prebióticos y Salud se inició con el simposio Microbiota y obesidad, una sesión moderada por Carlos Bousoño, del Servicio de Gastroenterología Infantil del Hospital Central de Asturias (Oviedo). Juan Evaristo Suárez, adscrito al Área de Microbiología de la Universidad de Oviedo fue el encargado de pronunciar la primera conferencia, centrada en la microbiota autóctona.

¿Qué es la microbiota autóctona, a grandes rasgos?

La microbiota autóctona es el conjunto de microorganismos que colonizan la piel y las mucosas, que son muy abundantes. Su número supera en unas diez veces al de las células de nuestro propio organismo y, por ejemplo, la mitad del volumen de nuestras heces está constituido por microorganismos que habitan en nuestro aparato digestivo y que han sido arrastrados al exterior. La microbiota juega un papel esencial en nuestra vida, hasta el punto de que ésta sería imposible en su ausencia. Por ello, la relación es, generalmente, mutualista, es decir, beneficiosa para los dos socios de la simbiosis. Ahora bien, la simbiosis puede convertirse en parasitaria si concurren circunstancias especiales, principalmente disfunciones de la respuesta inmune.

¿Y cuáles son sus efectos beneficiosos?

Las principales funciones de la microbiota son cuatro, y actúan constantemente. La primera es el suministro de nutrientes esenciales, como las vitaminas y algunos aminoácidos. La segunda, el aprovechamiento de nutrientes no digeribles: la microbiota colónica degrada glúcidos complejos que no podemos digerir, proporcionándonos casi el 20% de las calorías de la ingesta diaria, por lo que se postula que contribuye con más de 500 kcal diarias a nuestro metabolismo, siendo esencial su actividad en los países subdesarrollados, en los que la dieta suele ser muy rica en glúcidos complejos, de los cuales solamente tres, la sacarosa, la lactosa (no siempre) y el almidón, son digeribles por nuestras propias enzimas. El tercer efecto beneficioso de la microbiota es el desarrollo del sistema inmunitario, ya que el contacto continuo de las bacterias en general –y las de la microbiota de ocupación en particular– con el sistema inmune sirve de entre-

namiento que lo mantiene en forma para repeler con eficacia a los agentes infecciosos. El cuarto es el antagonismo microbiano, al impedir el asentamiento de microorganismos patógenos sobre nuestras mucosas.

¿Cuáles son los mecanismos que impiden el asentamiento de patógenos?

Uno es la interferencia con la colonización. La microbiota de ocupación está perfectamente adaptada a vivir en nuestras cavidades, lo que explica que el establecimiento de patógenos solo ocurra cuando se ha eliminado la microbiota normal, por ejemplo, tras un tratamiento con antibióticos por vía oral, o cuando se produce una invasión extraordinariamente numerosa, caso del cólera o de las toxiinfecciones por Salmonella. Luego está la producción de compuestos antimicrobianos, ya que las bacterias de la microbiota generan multitud de sustancias con capacidad antibiótica, como los ácidos y el agua oxigenada, y bactericida, como las bacteriocinas. Por último, existe un mecanismo de coagregación con los patógenos, mediante el cual algunos miembros de la microbiota se pegan a los organismos extraños e impiden su unión a la mucosa; al mismo tiempo, la vecindad de ambos aumenta la efectividad de los compuestos antimicrobianos que pudiera producir el mutualista. →

Y en relación a los perjuicios achacables a la microbiota autóctona, ¿cuáles son los más destacados?

Son fundamentalmente dos: las infecciones endógenas y la generación de sustancias carcinogénicas. En el primer caso, los microorganismos autóctonos pueden comportarse como patógenos si penetran al medio interno o si se hacen muy abundantes. Por ejemplo, *Bacteroides* es beneficioso en el intestino grueso, pero se convierte en un patógeno muy peligroso si invade la cavidad peritoneal. Y una situación de descompensación es la que conduce a la vaginitis causada por *C. albicans*. Esta levadura forma parte de la microbiota vaginal, y en condiciones normales no es patógena, pero sí, si se hace predominante en dicha cavidad. En cuanto a la generación de sustancias carcinogénicas, el metabolismo de los nutrientes y los ácidos biliares por la microbiota indígena conduce, en ocasiones, a la producción de sustancias que pueden transformar las células intestinales en tumorales. Por eso es importante que los residuos permanezcan poco tiempo en el organismo; así habrá menor oportunidad de que se generen moléculas nocivas y de que éstas interaccionen con las células de la mucosa del colon.

Explica que el conocimiento de la existencia de una microbiota asociada a nuestro organismo es muy antiguo, y cita estudios que se remontan al siglo XIX. ¿Cómo se comprende, entonces, el creciente interés que ha despertado la microbiota en la última década?

Básicamente, por dos razones: por un lado, se han introducido nuevas metodologías que han incrementado extraordinariamente nuestra percepción de su diversidad y funciones y, por otro, se ha puesto el foco sobre los efectos beneficiosos que produce y su posible utilización en la prevención y tratamiento de procesos infecciosos, autoinmunes y metabólicos.

¿Y en qué han mejorado los métodos de análisis de la microbiota durante estos dos siglos?

Clásicamente, el estudio de la microbiota comprendía la toma de muestras (orina, heces, esputos, diversos fluidos, etc.), su siembra en medios de cultivo, el aislamiento de los organismos presentes a partir de las colonias que aparecían en dichos medios y la identificación, basada en la determinación del tipo de estructura celular y las propiedades fisiológicas. El procedimiento, ideado por Robert Koch en la década de 1970 y que utilizamos desde entonces, es extremadamente útil, y es una de las razones fundamentales por las que la mortalidad asociada a procesos infecciosos pasó de ser más del 75% a menos del 5% actual en los países desarrollados. Hacia el año 2000 se inició el uso de técnicas genotípicas de identificación, que permiten centrar el trabajo en determinados genes que

son universales en un grupo microbiano y cuya secuencia aparece conservada en las distintas especies del grupo, si bien en dichos genes hay algunas variaciones que permiten diferenciar a unas especies de otras. Esta metodología ha permitido descubrir microorganismos nuevos, nos ha revelado que su abundancia en el organismo es mucho mayor de lo que pensábamos y ha detectado bacterias concretas en cavidades donde no se sabía que vivían, debido a que son poco abundantes allí. Así pues, nuestra visión de la microbiota autóctona y de lo que representa ha cambiado mucho y, sin duda, lo hará mucho más, porque aún estamos en los inicios de la aplicación de las tecnologías genómicas a su estudio.

¿Qué tipo de microorganismos constituyen la microbiota autóctona?

La microbiota de la piel incluye bacterias (95%), hongos lipofílicos y ácaros. En el aparato digestivo cada cavidad tiene su microbiota característica, que alcanza su órgano diana en el periodo perinatal, dando lugar a comunidades complejas

Las bacterias constituyen alrededor del 95% de la microbiota de la piel, predominando las pertenecientes a los Filos Actinobacteria (corinebacterias y propionibacterias) y Firmicutes (*Staphylococcus epidermidis*)

y muy estables (homeostasis). La microbiota vaginal varía con la actividad endocrina, aumentando muy significativamente durante el periodo fértil y, sobre todo, durante el embarazo, en los que suele estar dominada por *Lactobacillus* spp.

¿Cómo están constituidos los microorganismos que colonizan nuestra piel?

La piel es la capa más externa del cuerpo y, por lo tanto, es fácilmente colonizable por los microorganismos ambientales. Sin embargo, en general está seca, es ácida, sufre abrasiones continuas y los nutrientes son escasos, lo que limita mucho los microorganismos que pueden establecerse sobre ella. Estas condiciones tan inhóspitas se atenúan en las glándulas sudoríparas y sebáceas y en los folículos pilosos, en los que hay más humedad y nutrientes. Las bacterias constituyen alrededor del 95% de la microbiota de la piel, predominando las pertenecientes a los Filos *Actinobacteria* (corinebacterias y propionibacterias) y Firmicutes (*Staphylococcus epidermidis*). También aparecen hongos, principalmente del género *Malassezia*, que son beneficiosos, pero →

cuya proliferación excesiva es el origen de la caspa, y ácaros que viven en los folículos pilosos. La colonización de la piel no es uniforme. En las zonas más secas, como los antebrazos, la parte anterior de las piernas y el dorso de las manos, hay pocos microorganismos pero, paradójicamente, allí se encuentra la mayor diversidad, lo que sugiere contaminación continuada, más que residencia estable. Los pliegues (ingles, axilas, espacios interdigitales, etc.) son las zonas más húmedas de la piel, y en ellos predominan las corinebacterias y los estafilococos y, por último, en las regiones sebáceas (el cuero cabelludo, detrás de las orejas, la cara, la espalda, etc.) predominan las propionibacterias y *Malassezia*, que degradan los lípidos presentes en el sebum y liberan ácidos grasos, contribuyendo decisivamente al pH ácido de la piel y a su protección frente al establecimiento de organismos patógenos.

Una de las microbiotas más estudiadas es la del aparato digestivo...

Sí. En cada conducto y cavidad del aparato di-

de la población alberga *Helicobacter pylori*, que se asocia a la producción de gastritis, úlceras pépticas e incluso algunos tipos de cáncer gástrico.

¿Y qué ocurre en el intestino?

En cuanto al intestino delgado, la microbiota es escasa en duodeno, donde aún permanece parte de la acidez estomacal y donde desembocan los conductos biliar y pancreático. La bilis es tóxica para muchas bacterias y el fluido pancreático contiene una serie de enzimas que podrían, literalmente, digerir a las bacterias que se establecieran allí. En yeyuno se va incrementando la concentración bacteriana, que está formada principalmente por lactobacilos. En ileón, la concentración y diversidad de los microorganismos residentes aumenta rápidamente, y va reflejando paulatinamente la que tendremos en el intestino grueso, donde la densidad microbiana es enorme y existe una gran diversidad. Está dominada por bacterias, pero también hay arqueas, hongos (levaduras) y protozoos. Hay más de 500 especies ocupando ese hábitat.

Ha comentado que, en el aparato digestivo, cada microbiota alcanza su órgano diana en el periodo perinatal. ¿Cómo se produce la colonización?

Inicialmente, durante el parto, como consecuencia del contacto del niño con la microbiota vaginal y la propia de la zona perineal. Esta colonización se ve favorecida por el pH gástrico relativamente elevado y la secreción atenuada de bilis, típicas de los recién nacidos. La evolución posterior de la microbiota va a estar muy ligada al régimen alimenticio del niño. Así, durante los primeros meses solo tomará leche, que promoverá el establecimiento de lactobacilos y bifidobacterias. A los 5 o 6 meses se inicia la toma de papillas de frutas, lo que supone el aporte de otros azúcares y de polisacáridos y promueve la colonización por bacterias de la división *Firmicutes* y la diversificación del ecosistema intestinal. Poco después comienza la alimentación con purés de verduras, que contienen multitud de polisacáridos complejos y facilitan la llegada de los *Bacteroidetes* y el asentamiento definitivo de los *Firmicutes*. La adición paulatina de carne, yema de huevo y pescado a los purés provocaría la colonización por *Escherichia coli* y otras proteobacterias, de manera que, en el momento del cambio a una dieta adulta, ya estarían en el intestino todos los actores que determinarían el asentamiento de una microbiota madura y compensada, lo que ocurre, más o menos, a partir de los 2 años de edad. →

En el esófago no existe colonización permanente; al estar colapsado por la musculatura que lo rodea para evitar regurgitaciones, la comida se abre paso a su través y arrastra a los posibles microorganismos que pudieran intentar establecerse en él

gestivo encontramos una microbiota característica. Así, en la boca existe multitud de bacterias, protozoos y levaduras, cuyo papel mutualista es, en muchos casos, discutible. Por ejemplo, los estreptococos y algunas otras bacterias causan caries y otros problemas dentales, debido a que producen ácido que ataca el esmalte de los dientes, y las levaduras son responsables de las aftas que aparecen, con frecuencia, en la mucosa de las personas inmunodeprimidas. En el esófago no existe colonización permanente; al estar colapsado por la musculatura que lo rodea para evitar regurgitaciones, la comida se abre paso a su través y arrastra a los posibles microorganismos que pudieran intentar establecerse en él. Mientras, el estómago está colonizado fundamentalmente por lactobacilos, aunque su concentración es tan baja que no se sabe si ejercen algún efecto mutualista significativo; la acidez estomacal es una barrera casi infranqueable para los microorganismos que ingerimos con la comida y la bebida, protegiendo así al intestino frente a las infecciones. Por otra parte, aproximadamente el 40%

¿Existen diferencias entre la microbiota del aparato genitourinario masculino y femenino?

Sí. En el hombre la microbiota es escasa, debido a que la orina lava la uretra periódicamente y a que el orificio de salida está muy separado del ano, que es la principal fuente de contaminación del aparato excretor. Por eso las infecciones urinarias son infrecuentes en los hombres, salvo que haya circunstancias predisponentes, como el uso de pañales en niños pequeños o en ancianos. En la mujer, debido a la separación entre la uretra y la vagina, la orina no lava esta última cavidad, permitiendo así el establecimiento de una microbiota estable en ella, que, al mismo tiempo, la hace susceptible a la infección, fundamentalmente debido a la proximidad de la vulva y el ano. Los microorganismos predominantes en la vagina cambian con la edad y la actividad endocrina. Así, en las niñas premenárquicas el epitelio vaginal es fino y está bastante seco, lo que determina que la microbiota predominante sea la de la piel, más un reflejo de la intestinal que contamina la zona perineal. La llegada a la pubertad genera un aumento del espesor del epitelio vaginal y la secreción de un exudado que favorece la colonización por lactobacilos y, en menor medida, por *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* y otros, que pueden convertirse en patógenos si proliferan demasiado. Los lactobacilos de la mucosa vaginal producen ácido láctico y agua oxigenada que eliminan a los microorganismos de origen intestinal y controlan la densidad de los patógenos potenciales. Durante el embarazo, se induce una cierta inmunosupresión para evitar el rechazo del embrión, que expresará antígenos paternos y, por tanto, extraños para el sistema inmunitario materno. Este efecto se ve compensado por el incremento de la concentración de IgA y de células fagocíticas y la disminución del pH vaginal. La menopausia provoca una gran disminución del exudado vaginal, de la densidad de los microorganismos residentes y el cambio de la microbiota predominante, que pasa a estar constituida por bacterias intestinales y de la piel, como ocurría durante la infancia. Como consecuencia, disminuyen las infecciones vaginales típicas y aumenta la patología urinaria, causada fundamentalmente por bacterias entéricas.

Y en este contexto, ¿cuál es el interés de los organismos probióticos?

Según la OMS, los probióticos son “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del consumidor”. En principio, cualquier componente de la microbiota de ocupación podría ser candidato a convertirse en probiótico, ya que todos ellos contribuyen, potencialmente, a generar los beneficios que otorga el conjunto. Sin embargo, en la práctica pertenecen fundamentalmente a dos grupos microbianos: los lactobacilos y las bifidobacterias, porque probablemente

son los únicos inocuos bajo casi cualquier circunstancia. Sin embargo, no basta con eso. Dentro de las características deseables para considerar un microorganismo como probiótico están la adaptación a las condiciones de la cavidad diana y una buena adherencia al epitelio que la recubre, la generación de sustancias antimicrobianas, la ausencia de resistencias transmisibles a antibióticos y, sobre todo, que existan ensayos clínicos que certifiquen que las expectativas derivadas de sus buenas propiedades in vitro se cumplen tras su administración a voluntarios.

¿Qué beneficios pueden asociarse a la administración de probióticos?

Los que cuentan con una mayor evidencia se dividen en tres categorías. Por un lado, la reversión de sintomatologías de mala digestión, como la resolución de la intolerancia a la lactosa. En segundo lugar, la reposición de la microbiota después de que la residente haya sido eliminada por cualquier causa. En este ámbito, los casos mejor demostrados son la reversión de la diarrea causada por tratamiento con antibióticos y de las diarreas infantiles producidas por rotavirus. En este apartado se englobaría también la prevención de recidivas de vaginosis y de vaginitis mediada por lactobacilos probióticos, administrados tras el tratamiento específico con antibióticos. El tercero es la prevención de la mastitis durante la lactancia. Recientemente se ha demostrado que lactobacilos administrados por vía oral pueden colonizar los conductos e impedir el asentamiento de bacterias indeseables. Existen otras afecciones en las que parecen ejercer un efecto beneficioso, aunque la evidencia no es tan sólida, como la enterocolitis necrotizante, la enfermedad inflamatoria intestinal y la colitis pseudomembranosa.

Por último, ¿cómo se definen los prebióticos y los simbióticos?

Los prebióticos son compuestos no digeribles, presentes en la dieta, que estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos autóctonos, resultando en un beneficio para la salud. Su objetivo es doble; por un lado, promover la proliferación de la microbiota indígena y, con ella, el antagonismo frente a la colonización por microorganismos foráneos y, por otro, potenciar los efectos positivos asociados al metabolismo de los glúcidos complejos. En relación a los simbióticos, se denomina así a la mezcla de uno o más organismos probióticos con uno o varios compuestos prebióticos. Su objetivo es favorecer el desarrollo y la actividad de los probióticos y prebióticos componentes para potenciar sus propiedades saludables, generando un efecto sinérgico entre ellos. ■

“Conocer las anomalías metabólicas de las madres con sobrepeso durante el embarazo y la lactancia podrá ayudar, quizá, a desarrollar estrategias que ayuden a controlar el desarrollo de obesidad”



GASPAR PÉREZ MARTÍNEZ

Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Valencia (IATA-CSIC)

Tras la conferencia en la que Evaristo Suárez profundizó en el concepto de microbiota autóctona, Gaspar Pérez Martínez, del Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Valencia (IATA-CSIC) fue el encargado de exponer algunas consideraciones sobre la relación entre la microbiota intestinal y la obesidad, una presentación que realizó en lugar de la investigadora María del Carmen Collado, que no pudo asistir al encuentro científico, en cuyo programa figuraba inicialmente su intervención. Durante la ponencia, el doctor Pérez Martínez explicó que las modificaciones en la microbiota no son sólo una consecuencia de la aparición de sobrepeso y obesidad, sino que, de alguna forma, “participan en las causas de la enfermedad”.

A modo de introducción, ¿en qué se basa esa relación entre la microbiota intestinal y la obesidad?

Desde que nacemos hasta que cumplimos más o menos un año y medio o dos años la microbiota intestinal, ese conjunto de poblaciones bacterianas que viven permanentemente asociadas a nuestro cuerpo, va evolucionando hasta que se queda más o menos estabilizada, pero a lo largo de la vida hay distintos factores, características y circunstancias que pueden modificarlas. La microbiota es una comunidad dinámica, compleja. Como ha adelantado el doctor Evaristo Suárez, existe un gran número de factores que afectan a la fluctuación de esas poblaciones. Se ha determinado que hay un número de enfermedades que llevan consigo cambios notables en la microbiota, sobre todo aquellas que afectan al tubo digestivo, pero también la obesidad y la diabetes

¿Qué interés tiene profundizar en esa asociación entre la microbiota y la obesidad?

La obesidad es uno de los males predominantes en nuestra sociedad; no sólo afecta notablemente a los países más avanzados, sino que está extendiéndose de forma muy alarmante a todos los países del mundo y afectando de manera marcada a algunos que están en vías de desarrollo. Es una enfermedad que se caracteriza por un exceso de tejido adiposo en el cuerpo asociado a un consumo excesivo de energía y a la falta de consumo de esta energía. Tiene un carácter inflamatorio crónico lleva aparejada una multitud de complicaciones, entre ellas, la diabetes tipo 2, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares. Aunque hay factores genéticos asociados, su origen es desconocido todavía, y es multifactorial. En la mayoría de los países europeos, también en España, se está produciendo un avance alarmante de la obesidad en los últimos diez años, sobre todo en la población infantil, con entre un 20 y un 40% de sobrepeso y obesidad. Actualmente, la microbiota ya se considera un factor asociado a la obesidad. El primer trabajo que definió la diferencia de ratio de Bacteroides y Firmicutes en personas con normopeso frente a las que presentan sobrepeso fue publicado en 2006, y desde entonces se han publicado varios artículos que también demuestran esa diferencia, no solamente en ratones y en ratas, sino también en humanos. →

La obesidad es una enfermedad que se caracteriza por un exceso de tejido adiposo en el cuerpo asociado a un consumo excesivo de energía y a la falta de consumo de esta energía

La obesidad genera modificaciones en las poblaciones bacterianas, ¿pero éstas influyen de alguna forma en la aparición de sobrepeso?

Los cambios en la microbiota no son solamente una consecuencia de la aparición de la enfermedad, de la obesidad, sino que participan de alguna forma en las causas de la enfermedad. Existen publicaciones de experimentos en los que se inoculó a ratones axénicos a nivel de gérmenes con microbiota intestinal de ratones normales y ratones con obesidad y se observó un aumento marcado en el peso y en la acumulación de grasa en aquellos que habían recibido la microbiota intestinal de ratones obesos. También se ha observado que hay un efecto infeccioso. Los ratones tienen hábitos coprofágicos, y se observó que si el experimento se realizaba en jaulas donde había ratones que no habían sido inoculados con microbiota procedente de obesos no desarrollaban obesidad, porque estaban siendo contaminados, recibiendo la microbiota del entorno de los ratones normales.

¿Destacaría algún estudio en población humana?

Hay un trabajo que empezó a establecer las bases de la relación de la microbiota con el desarrollo de la obesidad y que tiene una cohorte muy bien organizada. Se tomaron, desde su nacimiento, muestras de niños que ahora ya tienen 14 o 15 años. Analizaron la microbiota al nacimiento, a los seis meses y al año y cuando estos niños tenían 7 años, vieron quiénes habían desarrollado obesidad, observando que había una diferencia sustancial, muy significativa, en la proporción de bifidobacterias de aquellos niños que iban a desarrollar obesidad, que presentaban una menor proporción; y las especies también eran distintas a las de aquellos que desarrollaron un peso normal.

Por tanto, podría proponerse que la composición de la microbiota intestinal ya podría estar relacionada con factores que influyen en el desarrollo de sobrepeso y obesidad en la adolescencia o en la edad adulta.

¿Y esta relación se establece desde la infancia?

También hay otros trabajos que relacionan la microbiota de la madre y del niño. Madres obesas tienen microbiota distinta a la de quienes tienen normopeso. Estas diferencias se mantienen en el embarazo. La ganancia excesiva de peso durante el embarazo también da lugar a cambios en la microbiota y, además, los patrones de colonización de la microbiota intestinal de los niños son diferentes en función de la masa corporal de la madre. Madres con sobrepeso u obesas dan lugar a una composición diferencial en sus hijos

que, además, van a estar condicionados para desarrollar obesidad. Hay distintos factores que pueden influir en la programación, ya en el útero, de la posible obesidad de los niños, desde el peso durante la gestación de la madre, la ganancia de peso, la dieta y el estilo de vida... Son factores que dan lugar a cambios en el útero que comparte al niño, sobre todo después del parto. Se sabe que durante el último trimestre de embarazo, las madres sufren un síndrome general que produce cambios en la microbiota intestinal. También se ha hecho el experimento de ver qué pasa si la microbiota intestinal de esas madres se inocula a ratones, y se ha podido observar que los ratones inoculados con microbiota de madres que presentan esa ligera inflamación que ocurre durante el último trimestre de gestación desarrollan sobrepeso, mientras que los que se inoculan con microbiota de gestantes en el primer trimestre no lo desarrollan.

La ganancia excesiva de peso durante el embarazo también da lugar a cambios en la microbiota y, además, los patrones de colonización de la microbiota intestinal de los niños son diferentes en función de la masa corporal de la madre

¿Sólo la microbiota intestinal de la madre es capaz de producir esos efectos en el niño?

No todo es microbiota intestinal. También se han relacionado cambios en la microbiota oral con el embarazo. La microbiota oral de la madre también está relacionada con el tipo de parto, sobre todo con partos prematuros, partos pretérmino... En un estudio en el que se analizó a más de 300 mujeres obesas y a más de 200 con peso normal se encontraron diferencias significativas en siete de las 40 especies observadas en saliva de mujeres obesas y se observó que, en general, el perfil de las especies más frecuentes está alterado en la boca de estas mujeres. La microbiota oral es mucho menos abundante que la fecal, y se pueden determinar mejor las especies presentes. Por tanto, la microbiota en las mujeres con sobrepeso es diferente a la microbiota de las que tienen normopeso, y esto podría estar relacionado con el desarrollo de riesgo de obesidad. →

Se ha visto que cambios en la dieta y una pérdida de peso van asociados directamente a una aproximación en la relación de Bacteroidetes durante la dieta, hasta que se acerca a las proporciones normales en las personas delgadas

¿Entonces existen, también a nivel de microbiota, ciertos vínculos familiares en cuanto al desarrollo de sobrepeso y obesidad?

Se sabe que hay una microacción directa entre las poblaciones intestinales y el núcleo familiar. Entre hermanos gemelos y la madre hay un parecido muy significativo, mientras que se diferencia la microbiota de otros individuos. A su vez, es conocido que las familias con tendencia al desarrollo de obesidad tienen niños obesos; de hecho, hoy en día dos de cada tres adultos presentan sobrepeso, al igual que uno de cada tres niños, y están relacionados por núcleos familiares.

¿Cuál podría ser el nexo?

Las embarazadas que desarrollan obesidad, hacen un aumento de glucosa en sangre, cambios en la producción de insulina, aumento de la adiposidad, etc., junto con cambios en el comportamiento y en el entorno van a llevar a modificaciones notables en la composición de la leche materna, en las concentraciones hormonales, y también se sabe actualmente que la microbiota que contiene la leche materna cambia, lo que puede influir en el aumento de la adiposidad en los niños. Conocer las anormalidades metabólicas de las madres obesas y con sobrepeso durante el embarazo y la nutrición temprana mediante la lactancia podrá ayudar, quizá, a desarrollar estrategias que ayuden a controlar el desarrollo de obesidad, de forma que se podría intervenir en este círculo vicioso que se genera a partir del embarazo y la lactancia y que condiciona la huella microbiológica en el adulto.

¿Y cómo se puede controlar la composición de la microbiota intestinal asociada al desarrollo de obesidad?

Pues como se controla la obesidad. Sabemos que la dieta y el ejercicio son el mejor mecanismo para controlar la obesidad. Se ha visto que cambios en la dieta y una pérdida de peso van asociados directamente a una aproximación en la relación de Bacteroidetes durante la dieta, hasta que se acerca a las proporciones normales en las personas delgadas. Esos cambios son diferentes en función de que haya una restricción de carbohidratos o de grasas. La restricción en carbohidratos está más directamente relacionada con los cambios en las poblaciones de Bacteroidetes.

Pero no solamente la dieta y el ejercicio. También se están aplicando hoy en día estrategias quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad que han demostrado estar directamente relacionadas con cambios en la microbiota intestinal.

¿Se pueden utilizar probióticos para controlar esas poblaciones bacterianas?

Pues es un poco arriesgado, pero existen ya indicios experimentales de que podría utilizarse algún tipo de probióticos, como ya se ha mencionado, por ejemplo, en casos de administración a las madres antes y después del parto, que tienen una menor tendencia a desarrollar sobrepeso. La obesidad es un proceso complejo, multifactorial, relacionado con el ambiente, la nutrición, el estilo de vida, la microbiota bacteriana, factores genéticos... Por tanto, las estrategias para solucionarla también deben ser múltiples. ■

Existen ya indicios experimentales de que podría utilizarse algún tipo de probióticos, como ya se ha mencionado, por ejemplo, en casos de administración a las madres antes y después del parto, que tienen una menor tendencia a desarrollar sobrepeso

“La modulación de la composición de la microbiota intestinal podría ser de utilidad como estrategia de intervención para tratar y prevenir la obesidad, así como los trastornos metabólicos asociados”



ASCENSIÓN MARCOS

Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC).
Madrid

El simposio sobre Microbiota y Sociedad, programado en la primera jornada del encuentro científico, se cerró con la intervención de Ascensión Marcos, integrante del Grupo de Inmunonutrición del Departamento de Metabolismo y Nutrición del Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC), quien disertó sobre el papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. La doctora Marcos, vicepresidenta de la SEPyP, presentó durante su conferencia las conclusiones de un trabajo desarrollado en colaboración con Andreu Prados-Bo, Sonia Gómez-Martínez y Esther Nova, también del ICTAN-CSIC, en el que se revisan los estudios de intervención en humanos sobre el uso de probióticos y simbióticos y su relación con la ganancia de peso.

La especialista aclaró que no hay suficientes ensayos realizados en población humana que evidencien que la administración de prebióticos ejerza efectos protectores sobre las disfunciones metabólicas e inmunes asociadas a la obesidad. No obstante, subrayó que existen hallazgos que sugieren que la modulación de la composición de la microbiota intestinal podría ser beneficiosa como estrategia para tratar y prevenir la obesidad, así como los trastornos metabólicos asociados a este importante problema de salud.

¿Cuál es la relación entre la microbiota intestinal y la obesidad?

El desarrollo de la obesidad en una persona está determinado por una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales, culturales, sociales y el gasto energético, el cual está altamente influenciado por el nivel de actividad física de cada individuo. Recientemente, la microbiota intestinal se considera uno de los nuevos factores que participan en la obesidad y los trastornos metabólicos asociados. Animales y seres humanos obesos parecen presentar alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en comparación con sus homólogos delgados. Sin embargo, por prometedor y atractiva que resulte esta hipótesis, hay que tomarla aún con cautela, puesto que no todos los resultados de investigación son consistentes.

¿En esta fragilidad de los resultados reside, entonces, el interés por ahondar en el estudio de esta relación?

Recientemente se han buscado las relaciones entre el índice de masa corporal (IMC) y la composición taxonómica del microbioma intestinal utilizando las bases de datos o la información extraída de los dos grandes proyectos que llevan a cabo la tarea de descifrar la estructura y funcionalidad de la microbiota intestinal humana -el Human Microbiome Project (HMP) y el MetaHit- y de algunos otros más pequeños. Los autores llegan a la conclusión de que la variabilidad entre estudios es mucho más grande que la variabilidad entre sujetos obesos y delgados, y no es posible identificar una firma taxonómica única para la obesidad en el microbioma intestinal. En consecuencia, aún queda mucho por hacer en esta materia. Con todo ello, en perspectiva, cabe considerar que la modulación de la composición de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos podría ofrecer una nueva vía para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. →

¿Existe ya alguna evidencia que asocie la microbiota intestinal a la obesidad?

La hipótesis de que la microbiota intestinal podría actuar como un factor favorecedor del almacenamiento de grasa en el organismo surge en 2004, a partir de la observación de Bäckhed y col. de que los ratones axénicos, sin microbiota intestinal, tenían un 42% menos de grasa corporal total, a pesar de consumir un 30% más de alimento que los ratones convencionales –colonizados con microbiota intestinal– de la misma edad y peso. El trasplante de la microbiota intestinal de ratones convencionales donantes al tubo digestivo de ratones axénicos receptores produjo, en tan solo diez días, un aumento del 57% de su grasa corporal total, y a las dos semanas los animales habían desarrollado resistencia a la insulina, todo ello, pese a la disminución del consumo de alimentos y al aumento de actividad. El mecanismo implicado se basa en el hecho de que la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), una enzima implicada en la captación celular de ácidos grasos a partir de las lipoproteínas y en la acumulación de triglicéridos en los adipocitos, aumenta en los animales convencionalizados.

y altera la microbiota intestinal. Mujico y col. pusieron de manifiesto que en un modelo en ratones de obesidad inducida por una dieta alta en grasa, la suplementación con 1.500 mg/kg/día de un compuesto derivado del ácido oleico (BT-SA-Biotecnologías Aplicadas S.L.) contrarrestó la disbiosis intestinal inducida por el alto contenido en grasa en la alimentación de los ratones de este grupo y se asoció a una reducción significativa del peso corporal. Estos resultados ponen de manifiesto el papel de determinados ácidos grasos de la alimentación en la prevención de la obesidad, un efecto mediado por cambios en la composición de la microbiota intestinal. El impacto que ejerce el consumo de probióticos sobre diferentes parámetros relacionados con la obesidad se ha estudiado administrando diferentes cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en ratones. Se han llevado a cabo múltiples estudios con metodologías bastante similares que han mostrado reducción de peso corporal en ratones alimentados con dieta alta en grasa a los que se les administraba o suplementaba la dieta con una o varias cepas probióticas. En general, estos ensayos mostraban también un menor peso del tejido graso de diversas localizaciones abdominales. Sin embargo, estos estudios han puesto de manifiesto diferencias entre especies y cepas en cuanto a su efecto anti-obesidad, así como en cuanto a los que parecen ser los mecanismos implicados en los hallazgos descritos. Estos mecanismos incluyen la modulación de la absorción y excreción de grasa, la reducción de la endotoxemia y la inflamación y la modulación de numerosos genes implicados en la lipogénesis hepática y/o la lipólisis de tejido adiposo.

Varios estudios ecológicos han revelado la asociación entre la composición de la microbiota intestinal y el peso corporal y el importante papel desempeñado por la dieta en estas interacciones

Esta mayor actividad LPL se debe a la inhibición por la microbiota intestinal de la hormona Fiaf (Fasting-Induced Adipocyte Factor), que se expresa constitutivamente en la mucosa intestinal de los ratones axénicos, y que actúa como inhibidor circulante de la LPL. La hormona Fiaf sería, por lo tanto, un mediador clave en la capacidad de la microbiota de promover el almacenamiento de grasa en los adipocitos del huésped. Como consecuencia, los ratones axénicos se ven protegidos de la ganancia de peso cuando reciben durante ocho semanas una dieta hipercalórica.

¿Y en qué medida el uso de probióticos podría tener algún efecto beneficioso frente a la obesidad?

Se ha observado un aumento en la concentración relativa de Firmicutes y una reducción de Bacteroidetes asociado a la obesidad al comparar la microbiota intestinal distal de ratones genéticamente obesos (deficientes en leptina) con sus compañeros de camada delgados. El consumo de una dieta alta en grasa se asocia a una inflamación crónica sistémica de bajo grado

Sin embargo, los efectos beneficiosos de los probióticos deben demostrarse a través de estudios rigurosos realizados en humanos. ¿Es posible destacar algún hallazgo en este sentido?

Varios estudios ecológicos han revelado la asociación entre la composición de la microbiota intestinal y el peso corporal y el importante papel desempeñado por la dieta en estas interacciones. Trabajos observacionales realizados en humanos establecen asociaciones entre determinados componentes de la microbiota intestinal, la obesidad y la regulación del peso corporal. Así, se ha observado que los adultos obesos sometidos a una dieta hipocalórica (tanto baja en grasa como baja en hidratos de carbono) muestran incrementos significativos en las proporciones fecales del *phylum Bacteroidetes* o subgrupos del género *Bacteroides*, junto a una paralela pérdida de peso, acompañados en algunos casos de reducciones del *phylum Firmicutes* o sus subgrupos (*Clostridium*). Asimismo, se ha asociado a la obesidad una menor proporción de *Bacteroidetes* y una mayor proporción de *Actinobacteria*, tras comparar la microbiota fecal de sujetos obesos y delgados en gemelos →

humanos.

¿La composición de la microbiota intestinal puede ejercer algún papel en el hecho de que un cambio de la dieta para perder peso sea más eficaz en unas personas que en otras?

El estudio multicéntrico EVASYON32 (Desarrollo, implantación y evaluación de la eficacia de un programa terapéutico para adolescentes con sobrepeso/obesidad) ha probado que tanto una dieta baja en calorías como el aumento de la actividad física inducen cambios en la estructura de la microbiota intestinal de los adolescentes obesos, que se correlaciona con la reducción del z-score de la pérdida de peso y del IMC. Las proporciones de *Clostridium histolyticum*, *Clostridium lituseburense* y *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides* disminuyeron significativamente, mientras que las proporciones entre los grupos de *Bacteroides-Prevotella* aumentaron después de la intervención en adolescentes que experimentaron una reducción significativa de peso (del 8,1%), según se determinó por hibridación fluorescente in situ (FISH).

Cuando se analizó la microbiota mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real, se detectó un aumento en el número de grupos *Bacteroides fragilis* y *Lactobacillus* y una reducción del grupo *Clostridium coccoides* y de los números de *Bifidobacterium longum* en aquellos adolescentes que experimentaron una importante pérdida de peso tras la intervención. La eficacia de las intervenciones sobre el estilo de vida en las pérdidas de peso parece estar influenciada por la composición de la microbiota de cada individuo. No obstante, también existen estudios contradictorios, y no se conoce con certeza qué grupos bacterianos son los realmente relevantes en la obesidad. Además de asociarse a cambios específicos de *phylum* y grupo en la microbiota, la obesidad también se correlaciona con una menor diversidad bacteriana. Las personas poco activas y obesas tienden a presentar una menor diversidad microbiana, que se acompaña de mayor adiposidad, resistencia a la insulina y un fenotipo inflamatorio más pronunciado, comparado con aquellos individuos que presentan una alta diversidad microbiana.

¿Diría que las evidencias que existen a partir de estudios con humanos son suficientes para concluir que el uso de probióticos es beneficioso frente a la obesidad?

Cada vez hay mayor evidencia sobre el hecho de que la microbiota intestinal puede ejercer un alto impacto sobre el estado nutricional y la salud del hospedador, a través de la modulación neuroinmunoendocrina. De hecho, actualmente se considera uno de los nuevos factores que participan en la etiología de la obesidad. Sin embargo, hasta el momento han sido pocos los estudios que se han llevado a cabo en humanos para examinar el efecto de los probióticos sobre el peso corporal. Comparados con los resultados mayoritaria-

mente favorables de los estudios realizados con animales, los ensayos clínicos con humanos presentan poca evidencia para recomendar el papel de los probióticos contra la obesidad. En modelos animales, las modificaciones de la microbiota intestinal inducidas por probióticos han conducido a una mejora del proceso inflamatorio en paralelo a la mejora de la sensibilidad a la insulina y disminución de la adiposidad, así como de marcadores de riesgo cardiovascular. Pero no hay demasiados ensayos realizados en humanos con el fin de investigar si la administración de probióticos ejerce efectos protectores sobre las disfunciones metabólicas e inmunes asociadas con la obesidad. No obstante, los hallazgos indican que la modulación de la composición de la microbiota intestinal podría ser de utilidad como estrategia de intervención para tratar y prevenir la obesidad, así como los trastornos metabólicos asociados.

¿Cuáles son los retos de la investigación en este ámbito?

Es necesario continuar avanzando en la identificación de las bacterias que favorezcan o puedan prevenir la obesidad, y su evaluación debe realizarse mediante estudios de intervención en humanos. En este sentido, habrá que tener presentes una serie de factores que pueden ser claves a la hora de interpretar los resultados y llegar a conclusiones válidas, como son: la cepa o conjunto de cepas de probióticos; la dosis de administración; el tiempo durante el que se administra el o los probióticos; las características físicas de los sujetos a los que se les realiza la administración (edad, género, genética, etc.) y las condiciones nutricionales de los sujetos que lo reciban (incluyendo IMC, composición corporal, actividad física y patologías), así como el número de personas necesario, quizá el factor más controvertido hasta el momento, ya que la mayoría de los estudios realizados adolece de una cifra lo suficientemente alta, y esto limita la potencia de la investigación o el carácter confirmativo de los resultados.

Para discutir sobre las conclusiones alcanzadas en los distintos estudios será relevante tener en cuenta la bondad de los trabajos y el tipo de revisión por pares a que se hayan sometido para su publicación. ■

“Disponemos de evidencias suficientes que nos indican la utilidad de determinados probióticos en el tratamiento de numerosas enfermedades digestivas”



JUAN JOSÉ DÍAZ MARTÍN

Servicio de Gastroenterología Infantil del Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo)

La mesa redonda sobre 'Aplicaciones Clínicas de los Probióticos y Prebióticos en Atención Primaria', moderada por Francisco Guarnier, especialista del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona) y presidente de la SEPyP, se abrió con la conferencia del doctor Juan José Díaz Martín, del Servicio de Gastroenterología Infantil del Hospital Central de Asturias, en Oviedo, quien centró su exposición en las 'Aplicaciones en Gastroenterología'. Este trabajo es compartido con David González Jiménez, del Servicio de Pediatría del Hospital Carmen y Severo Ochoa (Cangas del Narcea, Asturias). En su artículo, presentan una revisión actualizada de la literatura científica sobre el papel potencial del consumo de probióticos en diversas patologías gastrointestinales, tanto en pacientes pediátricos como en adultos.

¿Qué intereses tienen los clínicos en los probióticos?

En los últimos años, los clínicos han pasado de estar interesados por saber qué es un probiótico a estar interesados en qué cepa específica de probiótico puede ser útil para tratar una determinada patología. Teniendo en cuenta que el intestino humano es el origen de estos microorganismos, parece lógico pensar que gran número de las indicaciones para su uso deberían localizarse precisamente en el aparato digestivo. En la última década, la cifra de publicaciones sobre el tema ha crecido de forma exponencial.

¿En qué se ha avanzado con los últimos estudios al respecto?

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta el clínico a la hora de valorar críticamente estas publicaciones es la gran heterogeneidad de las mismas: diferentes cepas, diferentes dosis, diferente tiempo de tratamiento, etc. La aparición en los últimos años de meta-análisis y de revisiones sistemáticas de la literatura permite clarificar en cierta medida este panorama.

El empleo de probióticos en Gastroenterología se produce tanto en la edad adulta como en la infancia. ¿En qué patologías?

En el momento actual existe un grado de evidencia alto sobre el papel de determinados probióticos en las siguientes entidades: tratamiento de la diarrea infecciosa aguda, prevención de la diarrea asociada a antibióticos, trastornos intestinales funcionales, prevención de enterocolitis necrotizante y en la enfermedad inflamatoria intestinal (*pouchitis*).

¿Cómo se comportan los probióticos en el caso de la diarrea aguda?

En el tratamiento de la diarrea aguda de causa infecciosa es donde los probióticos han demostrado una evidencia de nivel más alto. A pesar de la gran variabilidad de los estudios, las revisiones sistemáticas confirman el efecto beneficioso de los probióticos en el tratamiento de esta entidad. Los niveles de evidencia mayores se obtienen, sobre todo, en el tratamiento de las gastroenteritis víricas, si se comparan con las de etiología bacteriana o parasitaria. Por otro lado, es interesante destacar que los efectos beneficiosos son más notables cuanto más precozmente se administre el probiótico. Los principales probióticos que han demostrado eficacia son: *Lactobacillus rhamnosus GG(2)*, *Saccharomyces boulardii*, cepa de *S. cerevisiae* y *L. reuteri* ATCC 55730.

Y en el caso de la diarrea por *Clostridium difficile*, ¿se produce el mismo comportamiento?

Los probióticos podrían actuar tanto como medida profiláctica como terapéutica. Diferentes meta-análisis han demostrado que el empleo de probióticos puede ser eficaz en la prevención de la diarrea por *C. difficile*, tal como recoge la guía clínica de la Organización Mundial de Gastroenterología. Los probióticos con mayor eficacia fueron *S. boulardii*, cepa de *S. cerevisiae* y mezclas de *Lactobacillus*: *L. acidophilus* CL1285 + *L. casei* LBC80R y *L. acidophilus* + *B. Bifidum*. →

¿Qué efecto protector tienen en la diarrea asociada a antibióticos?

La revisión *Cochrane de Johnston y cols* concluye que el uso de *Lactobacillus GG* o *Saccharomyces boulardii* reducen el riesgo de diarrea asociada a antibióticos en niños. Además de estas cepas comentadas, en adultos otros probióticos, como *E. faecium LAB SF68*, *L. casei DN-114 001*, *Bacillus clausii* y mezclas como *L. acidophilus CL1285* + *L. casei LBC80R* también han demostrado ser eficaces. Sin embargo, en el momento actual no existen estudios concluyentes para recomendar de manera sistemática el empleo conjunto de probióticos y antibióticos, por lo que su uso debe ser individualizado, según las características del paciente y el tipo de antibiótico.

En el Síndrome del Intestino Irritable (SII), ¿cómo se puede disminuir la persistencia de síntomas?

Un reciente meta-análisis en el que se analizaron 43 ensayos y un total de 3.452 pacientes concluyó que el uso de probióticos disminuye la persistencia de síntomas del SII en un 21%, con efectos beneficiosos sobre el dolor y distensión abdominales y las flatulencias. El *Lactobacillus plantarum DSM 9843* y combinaciones de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* fueron las que mostraron evidencias de grado más alto. En resumen, podemos afirmar que los estudios han demostrado ganancias terapéuticas al usar probióticos en comparación con placebo. Sin embargo, dada la heterogeneidad de los microorganismos estudiados, la duración y características de los pacientes implicados, el uso generalizado de probióticos en esta entidad sigue siendo controvertido.

¿Qué papel pueden desempeñar los probióticos frente a las resistencias a los antibióticos y la falta de cumplimiento terapéutico de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori*?

El uso de probióticos como tratamiento coadyuvante podría disminuir los efectos secundarios del tratamiento, así como mejorar las tasas de erradicación. Los probióticos actuarían por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, produciendo sustancias antimicrobianas, compitiendo por la adhesión a la célula intestinal y mejorando la función de la barrera mucosa gástrica. También se ha postulado el uso de probióticos para disminuir los efectos secundarios del tratamiento antibiótico. Sin embargo, el resultado de las revisiones no es concluyente.

Dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal, ¿cómo se comporta el probiótico en la colitis ulcerosa?

Existen evidencias de alto grado que muestran la utilidad de los probióticos, en concreto, la mezcla *VSL #3*, para la prevención y el mantenimiento de la remisión en pacientes con pouchitis. La adición de probióticos al tratamiento convencional también puede ser útil para la inducción de la remisión

en pacientes con brote leve o moderado de colitis ulcerosa. Una vez más, el probiótico más estudiado, tanto en niños como adultos, es el *VSL #3*.

¿Y en la enfermedad de Crohn?

Los ensayos clínicos sobre el empleo de probióticos en la enfermedad de Crohn han mostrado resultados dispares. Por este motivo, en el momento actual no se recomienda el uso de probióticos en esta entidad. A pesar de todo, estudios prometedores con simbióticos que incluyen distintos tipos de bifidobacterias sugieren que los probióticos podrían tener un rol, tanto para la inducción de la remisión como para el tratamiento de mantenimiento.

¿Cuáles han sido los resultados de los estudios sobre la eficacia de los probióticos frente a la enterocolitis necrotizante de los prematuros?

La mayoría de los estudios que han demostrado mayor eficacia utilizan una combinación de varias cepas de *lactobacilos* y *bifidobacterias*. La suplementación con probióticos en prematuros menores de 34 semanas y 1.500 gramos disminuye la incidencia de enterocolitis necrotizante esta-

Disponemos de evidencias suficientes que nos indican la utilidad de determinados probióticos en el tratamiento de numerosas enfermedades digestivas

blecida alrededor de un 30%. Todos los estudios recomiendan un inicio temprano de la suplementación con probióticos para un establecimiento rápido de la microbiota intestinal. La mayoría de los ensayos clínicos comienzan la suplementación cuando el neonato inicia la nutrición enteral.

Y con el conjunto de evidencias en diferentes investigaciones, ¿se demuestra su utilidad en las enfermedades digestivas?

En resumen, podemos concluir que gracias a la ingente labor investigadora desarrollada en los últimos años, disponemos de evidencias suficientes que nos indican la utilidad de determinados probióticos en el tratamiento de numerosas enfermedades digestivas. No obstante, la investigación continúa, y es esperable que en los años venideros nuevas cepas de probióticos sean usadas para tratar otras enfermedades del aparato digestivo. La inclusión de los probióticos en las diferentes guías de práctica clínica como tratamiento de las diferentes enfermedades contribuirá a un incremento del uso de los mismos por parte del clínico.

“Los probióticos se presentan como tratamiento potencial y alentador de toda la patología asociada a alteraciones de la microbiota”



ANTONIO CANO

Servicio de Ginecología del Hospital Clínico de Valencia

La segunda de las conferencias de la mesa redonda sobre ‘Aplicaciones clínicas de los probióticos y prebióticos en Atención Primaria’ corrió a cargo de Antonio Cano, del Servicio de Ginecología del Hospital Clínico de Valencia, quien expuso las aplicaciones de estos organismos en el ámbito de la Ginecología. Un trabajo que ha compartido con A. Castro y M. González, del Hospital Clínico Universitario de Valencia, y J.J. Tarín, del Departamento de Biología Funcional y Antropología Física de la Facultad de Ciencias Biológicas (Universidad de Valencia). En su disertación, Antonio Cano recordó que la colonización bacteriana comienza en el momento del parto, por contacto del feto con la flora vaginal e intestinal de la madre. Además, explicó que la leche materna es portadora de su propia microbiota, la cual se altera en las mastitis, y que la vagina constituye otro importante microambiente. En este sentido, aseguró, los probióticos se presentan como tratamiento potencial y alentador de toda la patología asociada a alteraciones de la microbiota, aunque apuntó que son necesarios más estudios que confirmen el beneficio de los probióticos en este campo.

¿Qué papel pueden desempeñar los probióticos en el ámbito de la Ginecología?

La microbiota fetal, neonatal, mamaria y vaginal está formada por especies bacterianas que cohabitan en un delicado equilibrio. La rotura de ese equilibrio, bien por la reducción en la población bacteriana autóctona o por el sobrecrecimiento de otras especies, se traduce en la aparición de patología. Los probióticos aparecen como un tratamiento alentador en estos casos, ya que restituyen la microbiota normal, presentándose como coadyuvantes y/o tratamiento de elección.

¿Y el feto es portador de microorganismos?

Hasta hace poco tiempo, se mantenía la idea de que el feto intraútero no era portador de microorganismos. Actualmente se ha demostrado la presencia de *lactobacilos* en líquido amniótico, sangre de cordón umbilical y meconio de niños sanos en los que las membranas amnióticas estaban íntegras. Estos son los únicos hallazgos existentes respecto al feto. Se ha demostrado mediante biología molecular que el neonato es colonizado por la microbiota vaginal al atravesar el canal del parto, y seguramente también con microbiota intestinal que se distribuye por el cuerpo del recién nacido, incluyendo piel, cavidad oral, nasofaringe y heces.

Al respecto, ¿qué importancia tiene la lactancia materna?

Durante la lactancia natural se produce un aumento de las bacterias que colonizan el intestino del neonato, como *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bacteroides fragilis*. Estas bacterias estimulan el desarrollo de la inmunidad en mayor medida que la leche de fórmula. En este sentido, la leche materna es considerada como el alimento ideal para el neonato, ya que no sólo incluye una combinación única de los nutrientes que éste necesita, sino que además contiene bacterias probióticas con efectos beneficiosos en el sistema inmune.

¿Qué especies bacterianas podemos encontrar en la leche materna?

Se han aislado distintas especies bacterianas en la leche materna, siendo *Staphylococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus* y *Lactobacillus* las más frecuentes. Entre los *Lactobacillus*, se ha considerado al *L. salivarius*, *L. gasseri*, *L. fermentum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, entre otros, como potenciales probióticos. Suplementar la leche de fórmula con probióticos para simular la leche materna y sus funciones, en la medida de lo posible, puede ser una alternativa en niños con lactancia artificial.



El mecanismo propuesto para la colonización de la mama consiste en el transporte de las bacterias desde el intestino materno, gracias a las células mononucleares, primero hacia la mama y luego, vehiculadas con la leche materna, al intestino del neonato

¿En qué consiste el mecanismo que hace posible la colonización de la mama y el posterior transporte de los microorganismos al intestino del neonato?

Estudios recientes indican que la glándula mamaria contiene su propia microbiota durante la gestación avanzada y la lactancia. El mecanismo propuesto para la colonización de la mama consiste en el transporte de las bacterias desde el intestino materno, gracias a las células mononucleares, primero hacia la mama y luego, vehiculadas con la leche materna, al intestino del neonato. Se ha sugerido que las distintas especies bacterianas aisladas en leche materna descritas, además de efectos beneficiosos en el intestino del neonato, tienen un importante papel en el tratamiento de la mastitis.

¿Qué hacen los lactobacilos en el ecosistema vaginal?

El ecosistema vaginal es complejo y hormono-dependiente. En la menarquía, el aumento de los estrógenos incrementa la producción de glucosa por el epitelio, lo que constituye el sustrato para que los bacilos de Döderlain, denominados por eso lactobacilos, generen ácido láctico y reduzcan el pH2. Para mantener el ecosistema vaginal, los lactobacilos actúan compitiendo con los patógenos por los nutrientes disponibles, bloqueando receptores epiteliales para hongos por coagregación, generando sustancias como peróxido de hidrógeno, lactacinas y acidolinas que mantienen el pH ácido y potenciando la respuesta inmune mediante secreción de IL-8 e IL-10, cruciales en el aclaramiento de las vulvovaginitis.

¿Qué utilidad tienen los probióticos en este caso?

Basado en la fisiopatología de la microbiota vaginal, se han introducido los probióticos, de administración vaginal y oral, como preventivos y coadyuvantes al tratamiento de las vaginitis.

¿Qué implicaciones terapéuticas tienen en el neonato?

Se ha analizado la posibilidad de administrar probióticos en la gestante durante el periodo perinatal y la lactancia para favorecer la colonización intestinal del neonato. Hay efectos positivos descritos, como prevención de la dermatitis atópica, reducción de infecciones respiratorias y alteraciones gastrointestinales, mejoría en los controles glucémicos y reducción del riesgo de infecciones genitales. Sin embargo, la necesidad de más estudios que soporten dichos hallazgos es evidente.

¿En qué patologías los prebióticos y probióticos recomponen la microbiota intestinal?

El uso de prebióticos y probióticos recompone la microbiota intestinal por restauración de la inmunidad en distintas patologías, en las que se altera su homeostasis, como la enterocolitis necrotizante, infecciones y disfunciones inmunitarias. Los microorganismos establecen una relación simbiótica con el tejido epitelial y linfoide del huésped, accionando el desarrollo de la respuesta inmune innata y adaptativa. De esta forma, los prebióticos y probióticos administrados al neonato pueden transformar una disbiosis en una simbiosis y reducir potencialmente la incidencia de dichas enfermedades. Las especies bacterianas usadas como probióticos en estas situaciones son bifidobacterias y lactobacilos.

¿Se ha demostrado su eficacia en los casos de mastitis?

Los probióticos *Lactobacillus fermentum* y *Lactobacillus salivarius* parecen ser tan efectivos como el tratamiento antibiótico en un ensayo clínico aleatorizado con 352 mujeres con mastitis durante la lactancia. Sin embargo, los hallazgos del estudio necesitan confirmación por otros. →

Se ha observado una mayor restitución de la microbiota vaginal normal con el tratamiento por vía oral respecto a placebo y una disminución en las recidivas con el tratamiento vía vaginal respecto a placebo en pacientes con vaginosis

¿Y en la vaginosis bacteriana?

Los probióticos aparecen como nuevas formas terapéuticas que intentan reconstruir el patrón estándar de la microbiota. Mediante el aporte de lactobacilos en forma de productos liofilizados (cápsulas vaginales o tampones), o en otros sustratos. La terapia adyuvante con probióticos ha demostrado eficacia tanto en la prevención de las recurrencias como en el tratamiento de la vaginosis. Sin embargo, es improbable que pueda sustituir al antibiótico. La administración de probióticos puede ser tanto vaginal como por vía oral. Se ha observado una mayor restitución de la microbiota vaginal normal con el tratamiento por vía oral respecto a placebo y una disminución en las recidivas con el tratamiento vía vaginal respecto a placebo en pacientes con vaginosis.

¿Qué eficacia tiene la administración de probióticos en la vulvovaginitis candidiásica?

La vulvovaginitis candidiásica está producida por diferentes especies de hongos, fundamentalmente *Candida spp.* Existen varias circunstancias que pueden favorecer la proliferación del hongo: la diabetes mellitus no controlada, el uso de antibióticos, enfermedades inmunodepresoras o cualquier cambio en la microbiota vaginal. El tratamiento se basa en los antifúngicos vía tópica y oral. No existe evidencia de que la flora vaginal sea deficiente en lactobacilos en las vulvovaginitis de repetición. Sin embargo, la administración de probióticos como adyuvante al tratamiento ha demostrado en algunos estudios aumento en la eficacia y reducción de las recidivas.

A grandes rasgos, ¿cuáles son sus principales aplicaciones en el campo de la Ginecología y la Obstetricia?

En el intestino del neonato, la glándula mamaria y la vagina existe una microbiota específica, la aparición de un desbalance en su homeostasis provoca la aparición de patología. Los probióticos han demostrado ser un tratamiento efectivo en estos casos. En el neonato se utilizan en alteraciones gastrointestinales como la enterocolitis necrotizante, mientras que en las mastitis subagudas se presentan como tratamiento de primera línea y en la vaginosis bacteriana y la vulvovaginitis candidiásica tienen un importante papel como adyuvantes al tratamiento antibiótico o antifúngico, respectivamente. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados, bien diseñados, con metodologías estandarizadas y mayor cantidad de pacientes para confirmar los beneficios de los probióticos, así como la mejor vía de administración, las cepas bacterianas más efectivas, las dosis y pautas de tratamiento. ■

“Para que las cepas probióticas que se administran oralmente puedan ejercer sus efectos beneficiosos deben resistir las condiciones ambientales del aparato digestivo”



JUAN MIGUEL RODRÍGUEZ

Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid

La sesión de Usos Clínicos, moderada por Gonzalo Solís, del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo), arrancó con la conferencia titulada ‘Del laboratorio al consumidor’, que corrió a cargo de Juan Miguel Rodríguez, integrante del Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos de la Universidad Complutense de Madrid. Durante su exposición, el autor revisó los principales aspectos que se deben tener en cuenta en el habitualmente largo y tortuoso camino que debe seguir una cepa desde su aislamiento inicial hasta su comercialización, defendiendo que cualquier microorganismo probiótico debe estar correctamente identificado a nivel de especie y cepa.

¿Cuál ha sido la evolución en la producción y el consumo de probióticos?

En los últimos años, el campo de los probióticos ha experimentado un gran auge, lográndose avances científicos y clínicos que han permitido el desarrollo y comercialización de diversos productos debidamente contrastados. Paralelamente, también ha aumentado la demanda de probióticos por parte de unos consumidores cada vez más conscientes de la estrecha relación entre nuestra microbiota y la salud.

Y su auge también ha originado un mal uso de ese concepto, ¿verdad?

Desafortunadamente, algunas compañías han aprovechado esta coyuntura para aplicar el término “probiótico” a productos que no encajan en este concepto o cuyos presuntos beneficios carecen de cualquier base científica. Este mal uso, intencionado o no, se ha visto favorecido por la ausencia, hasta principios del siglo XXI, de un consenso internacional sobre la metodología para evaluar la eficacia y seguridad de estos productos.

¿Cómo tiene que ser el desarrollo de un probiótico hasta su llegada al consumidor?

El proceso que va desde la selección inicial de cepas hasta la comercialización de un probiótico eficaz para una diana específica no resulta sencillo. Tiene que contemplar diversos aspectos –científicos, clínicos, tecnológicos, normativos, económicos, comunicativos...– que, aunque en ocasiones no son fáciles de conjugar, pueden y deben ser compatibles entre sí. Recientemente, se ha empleado el término “marco probiótico” para hacer referencia a todos los sectores implicados en que el conocimiento existente sobre los probióticos se traduzca en productos que su pongan un beneficio para la sociedad.

¿Qué debe tenerse en cuenta en un producto que se quiera comercializar?

La identificación a nivel de especie y cepa es un requisito esencial para cualquier aislado que se pretenda comercializar. La asignación de un aislado a una especie u otra no es banal, ya que la evaluación del riesgo ante la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) es mucho más sencilla para aquellas que, sobre la base de una historia de uso seguro, gozan de presunción cualificada de seguridad (QPS, del inglés, Qualified Presumption of Safety).

¿Y cuál es la importancia de identificar un aislado a nivel de cepa?

La identificación posibilita su trazabilidad en pruebas de laboratorio, ensayos clínicos, estudios epidemiológicos –incluyendo su posible implicación en efectos adversos– y durante todo el proceso de producción y comercialización. También es deseable si existen efectos beneficiosos específicamente asociados a esa cepa. En muchos documentos, incluyendo el consenso de la SEPyP, se considera que los efectos saludables demostrados para una cepa microbiana específica no son extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie; sin embargo, se trata de un aspecto que se debería revisar, ya que algunos efectos (y los mecanismos que los sustentan) están ampliamente distribuidos entre especies pertenecientes a distintos géneros (producción de ácidos orgánicos, exclusión competitiva de patógenos...), otros son frecuentes entre las distintas cepas de una misma especie y, finalmente, otros son más raros (efectos neurológicos o endocrinológicos...) y sólo se pueden asociar a unas pocas cepas dentro de una especie determinada. →

¿Cómo protegen legalmente sus cepas las empresas?

Es habitual que la empresa interesada en una cepa la quiera proteger mediante una patente que cubra sus posibles aplicaciones. Para ello, tendrá que depositar la cepa en una colección de referencia, como, por ejemplo, la Colección Española de Cultivos Tipo (CECT), bajo las condiciones del Tratado de Budapest. En este caso, la capacidad para diferenciar la cepa es una herramienta útil para detectar un posible uso ilegal por parte de terceros.

Teniendo en cuenta que los probióticos se emplean en diferentes situaciones e individuos, ¿cómo debe ser su seguridad?

Los organismos probióticos se emplean en un abanico muy amplio de situaciones, que incluye individuos sanos, personas sanas pero en una situación especial (bebés, mujeres embarazadas o lactantes, ancianos...) y otras con patologías de distintos tipos y severidades. En consecuencia, la evaluación de la seguridad debe tener en cuenta,

Menciona la posibilidad de que los probióticos generen resistencias a antibióticos. ¿A qué se debe este efecto?

La resistencia a antibióticos puede ser intrínseca y adquirida. En el primer caso, todas las cepas de una determinada especie son resistentes, y la causa es, habitualmente, la falta de la estructura diana (ausencia del dímero D-ala-D-ala en los precursores de la pared de los lactobacilos, que media la resistencia a glicopéptidos) o la impermeabilidad al antimicrobiano (caso de la resistencia de las bacterias Gram negativas frente a la penicilina G).

La resistencia adquirida la presentan determinadas cepas de una especie, y es debida, en general, a la adquisición de genes que codifican enzimas que promueven la exportación del antibiótico o su alteración, de manera que ya no sea capaz de reconocer su estructura diana. Los genes responsables están, por tanto, localizados en elementos transmisibles (plásmidos, transposones e islas de patogenicidad), por lo que las cepas que los poseen no son aptas para su uso como organismos probióticos.

En muchos documentos se considera que los efectos saludables demostrados para una cepa microbiana específica no son extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie; sin embargo, se trata de un aspecto que se debería revisar

¿Por qué es necesario tener en cuenta los excipientes en el desarrollo del probiótico?

La evaluación de seguridad de un probiótico debe tener en cuenta los excipientes empleados en la formulación de los productos finales. A modo de ejemplo, se han descrito casos de niños que han sufrido reacciones anafilácticas debidas a la exposición a las proteínas de leche de vaca empleada como excipiente. En este sentido, los productos probióticos deben respetar la normativa vigente relativa a la declaración de alérgenos en el etiquetado (Real Decreto 2220/2004, Directiva Europea 2006/142). Por lo que respecta a los ensayos clínicos, es importante incluir la alergia o intolerancia al excipiente entre los criterios de exclusión.

entre otros factores, el microorganismo en cuestión, la forma de administración, el nivel de exposición, el estado de salud del hospedador y las funciones fisiológicas que pueden desempeñar en el mismo.

¿Qué efectos adversos pueden ocasionar estos productos?

Los probióticos podrían producir cinco tipos de efectos adversos: infectividad o patogenicidad; producción de metabolitos no deseables; posibilidad de transmisión de genes que confieran resistencia a antibióticos; excesiva inmunostimulación o inmunodepresión en individuos sensibilizados y efectos negativos asociados a los excipientes.

¿Qué técnicas se utilizan para evaluar la seguridad de estos productos?

Existen numerosos tipos de ensayos in vitro, ex vivo e in vivo para evaluar la seguridad de los probióticos. En general, todos son útiles para tener más información a la hora de seleccionar las cepas más seguras, aunque los que se basan en pruebas fenotípicas sencillas y en el empleo de cultivos celulares poseen, en mayor o menor medida, el inconveniente de no reflejar adecuadamente las complejas interacciones que se establecen en un ser vivo. Las pruebas en animales han sido consideradas tradicionalmente como una parte esencial en la evaluación de la seguridad de cualquier preparado que se pretenda administrar a humanos. Para ello, se han empleado una amplia gama de especies pertenecientes a diversas clases zoológicas, destacando, entre todas ellas, el modelo rata.



¿Y a la hora de seleccionar cepas con mayor potencial probiótico?

De forma similar a la evaluación de la seguridad, también existen numerosos ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* para detectar aquellas cepas que poseen propiedades funcionales relevantes. En mayor o menor medida, todos son útiles para disponer de la mayor información posible a la hora de hacer un escrutinio para seleccionar las cepas con mayor potencial probiótico, pero, en la práctica, la mayor parte de los ensayos *in vitro* y *ex vivo* no permiten garantizar la funcionalidad de los microorganismos probióticos en un hospedador. Nuevamente, serán los ensayos clínicos (fase 2 y 3) los que determinen si un probiótico ejerce el efecto beneficioso que se esperaba sobre la población diana.

¿Cómo se asegura que los probióticos sean efectivos en el aparato digestivo?

Para que las cepas probióticas que se administran oralmente puedan ejercer sus efectos beneficiosos, deben resistir las condiciones ambientales del aparato digestivo y especialmente, el efecto microbiocida de la saliva, la acidez gástrica, la bilis, la secreción pancreática... Debe tenerse en cuenta, además, que la composición de las distintas secreciones, el tiempo de vaciado gástrico o la motilidad intestinal pueden variar dependiendo de la edad y del estado de salud del hospedador. Para determinar la resistencia, se puede recurrir a métodos *in vitro* como la acidificación y/o la adición de sales biliares al medio de cultivo, al empleo de secreciones gastrointestinales obtenidas de individuos sanos o al uso de modelos dinámicos más sofisticados que simulan las condiciones del tracto digestivo en su conjunto.

¿Qué utilidades destacaría de los organismos probióticos?

El uso actual de los organismos probióticos pretende, en más del 90% de los casos, prevenir o erradicar las infecciones en las cavidades accesibles desde el exterior, principalmente, las del tracto digestivo y la vagina. Dentro de las primeras, se utilizan en el control de la diarrea, sea ésta de origen infeccioso o iatrogénico, el estreñimiento, la intolerancia a la lactosa, la pouchitis, la enterocolitis necrotizante, el cólico del lactante, el síndrome del intestino irritable, etc. A nivel ginecológico, se usan en vaginosis y vulvovaginitis de cualquier etiología, en la prevención de recidivas de dichos cuadros, en la prevención de la infección urinaria, en la corrección de los trastornos asociados a la menopausia y en las mastitis.

¿Cuáles son los mecanismos de acción que, en mayor medida, ejercen ese efecto protector buscado en los probióticos?

El efecto protector de los probióticos viene determinado por la generación de compuestos antimicrobianos. El más universal es el ácido (láctico, acético, propiónico y/o butírico) que resulta del metabolismo fermentativo de los azúcares, dado que la mayoría de los organismos probióticos son anaerobios aerotolerantes o estrictos. También juega un papel la producción de bacteriocinas, que son péptidos que producen poros en la membrana de las bacterias susceptibles o inducen su lisis, siendo, por tanto, bactericidas. Por último, la generación de agua oxigenada es un carácter muy demandado en los candidatos a probióticos vaginales, porque juega un papel capital en la protección de dicha cavidad.

¿Y qué beneficios tendría la capacidad de neuromodulación que se plantea en el ámbito de los probióticos?

La neuromodulación es uno de los efectos más

De forma similar a la evaluación de la seguridad, también existen numerosos ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* para detectar aquellas cepas que poseen propiedades funcionales relevantes

prometedores en el campo de los probióticos. 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 armonización de la comunicación entre el cerebro, el tracto gastrointestinal, el sistema endocrínico y el sistema inmunitario. Las alteraciones de este eje intestino-cerebro suelen asociarse a ciertas patologías psiquiátricas (desde la ansiedad y la depresión hasta el autismo) e intestinales (síndrome de intestino irritable) y a la presencia de una microbiota aberrante en los individuos que las padecen. En este sentido, se considera que los probióticos pueden tener un impacto importante para estas poblaciones aunque, nuevamente, será necesaria una cuidadosa selección de las cepas (interacción con receptores nerviosos, efectos en la biosíntesis y metabolismo de neurotransmisores...) y estudios que revelen la magnitud, mecanismos y relevancia clínica de los posibles efectos beneficiosos.



Resulta imprescindible la aplicación de los principios del sistema APPCC (Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos) y de buenas prácticas de fabricación para garantizar que los preparados probióticos lleguen al consumidor con la máxima calidad

¿Qué retos tienen las empresas a la hora de comercializar los probióticos?

Las empresas que comercializan o desean comercializar probióticos se enfrentan a dos retos tecnológicos importantes: la necesidad de obtener una biomasa bacteriana muy elevada de forma económicamente rentable y la necesidad de que la concentración de bacterias viables necesaria para ejercer el efecto beneficioso se mantenga hasta el final de la vida útil del producto. Ambos aspectos están relacionados con las características fisiológicas de cada cepa, por lo que las condiciones deben establecerse caso a caso. Además, la viabilidad también depende del formato en el que se vayan a administrar las bacterias ya que, por ejemplo, la vida útil de los productos lácteos probióticos refrigerados es notablemente más corta que la de los productos liofilizados que se venden con una presentación medicamentosa (cápsula, polvo...).

¿Qué importancia tiene, en este sentido, el denominado sistema APPCC?

Resulta imprescindible la aplicación de los principios del sistema APPCC (Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos) y de buenas prácticas de fabricación para garantizar que los preparados probióticos lleguen al consumidor con la máxima calidad posible. Por ejemplo, es importante descartar la contaminación por otros microorganismos y el mantenimiento de la viabilidad de las cepas y la estabilidad de los excipientes hasta, al menos, el final del periodo de vida útil del preparado. Es recomendable, asimismo, que las empresas que comercializan probióticos hagan controles de los productos de la competencia en el marco de la protección de cepas patentadas y de los derechos de propiedad industrial.

¿Qué importancia tiene el departamento comercial en el mercado de los probióticos?

La opinión del departamento comercial de una empresa alimentaria o farmacéutica resulta fundamental a la hora de tomar una decisión sobre el desarrollo industrial y la eventual puesta en el mercado de un probiótico. Las funciones de dicho departamento incluyen, entre otras, los estudios de mercado (que permiten detectar aquellas necesidades de los consumidores, cuya resolución pueda ser rentable), la promoción y publicidad del producto, las ventas y el servicio post-venta. Normalmente, son actividades que implican una interacción constante con los departamentos de producción, financiero y de recursos humanos.

¿El precio de estos productos hace que su utilización esté al alcance de toda la población?

La determinación del precio se puede basar en los costes, en la elasticidad de la demanda, en los precios que fija la competencia para productos similares, etc. En general, los preparados probióticos disponibles en farmacias y parafarmacias no están cubiertos por el Sistema Público de Salud, por lo que suelen tener un coste final elevado para el comprador (~1 €/cápsula, sobre u óvulo). Este hecho propicia que un porcentaje relativamente elevado de usuarios potenciales no tenga acceso a ellos, especialmente cuando se requiere un tratamiento prolongado. En el futuro, la mayor disponibilidad de resultados basados en ensayos clínicos bien diseñados y ciertos cambios normativos podrían hacer variar la situación. ■

“Algunas cepas probióticas aisladas en la leche materna son una alternativa atractiva a la terapia con antibióticos contra la mastitis”



CRISTINA ANDRÉS LACUEVA

Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia-Universidad de Barcelona

La ronda de comunicaciones orales de la Sesión de Usos Clínicos arrancó con la intervención de Cristina Andrés Lacueva, del Departamento de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, que presentó los resultados del ‘Estudio del metaboloma urinario tras el consumo de una cepa probiótica en mujeres con mastitis’. En el trabajo han participado Rosa Vázquez-Fresno, Rafael Llorach y Mar García-Aloy, del mismo departamento; Sara Tulipania, del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA) y el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Virgen de la Victoria; Irene Espinosa-Martos, Esther Jiménez y Juan Miguel Rodríguez, del Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos de la Universidad Complutense de Madrid. Todos ellos, adscritos al Programa INGENIO-CONSOLIDER del Ministerio de Ciencia e Innovación. Además, formó parte del equipo Jelena Marinic, del Departamento de Química y Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Rijeka (Croacia).

¿Por qué decidieron investigar el uso de probióticos en el abordaje de la mastitis?

La probiótica puede influir en la salud sistémica mediante varios mecanismos de acción. La mastitis es una enfermedad común durante la lactancia, con una incidencia que alcanza el 33% de las madres lactantes. Se trata de una inflamación de la glándula mamaria caracterizada por una variedad de síntomas locales y, en ocasiones, también sistémicos, con los estafilococos y estreptococos como principales agentes etiológicos. En este contexto, algunas cepas de lactobacilos probióticos aislados en la leche materna parecen ser especialmente eficaces en el tratamiento de la mastitis y, por lo tanto, representan una alternativa atractiva a la terapia con antibióticos.

¿Qué método siguieron en su estudio?

Se recolectó orina de 24 horas de mujeres con mastitis durante la lactancia como valor base, y después de 21 días de administración de una cepa probiótica, concretamente *Lactobacillus salivarius* PS2. Empleamos un enfoque metabolómico basado en la resonancia magnética nuclear protónica para identificar los cambios metabolómicos presentes en el metaboloma urinario como reflejo de los efectos bioquímicos globales tras ingerir el probiótico.

¿Qué observaron tras los análisis realizados?

El análisis multivariante (OSC-PLS-DA y agrupamiento jerárquico) mostró diferencias en el metaboloma tras el tratamiento con probióticos. Los metabolitos discriminantes detectados en el origen fueron lactosa, ibuprofeno y acetaminofeno, dos medicamentos farmacológicos de uso común para el tratamiento del dolor en casos de mastitis. Asimismo, tras la ingesta del probiótico detectamos creatina y los co-metabolitos microbianos intestinales hipurato y trimetilamina-N-óxido.

¿En qué se traducen a la práctica los resultados obtenidos en la investigación?

Observamos un abandono voluntario de los medicamentos farmacológicos ibuprofeno y acetaminofeno tras la administración de probióticos. La aplicación de metabolómica basada en la resonancia magnética nuclear permitió identificar los efectos globales del consumo de probióticos entre mujeres con mastitis, lo que resaltó el potencial de esta estrategia para evaluar el resultado del consumo de probióticos. Además, por lo que sabemos, esta es la primera vez en que se ha aplicado esta estrategia en mujeres con mastitis durante la lactancia. ■

“Los prebióticos producen a corto plazo un aumento de la producción de gas, pero luego la microbiota se adapta y modifica su metabolismo”



MARIANELA MEGO SILVA

Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona)

Las comunicaciones orales de la sesión sobre Usos Clínicos continuaron con la presentación de un trabajo titulado 'Adaptación metabólica de la microbiota del colon a la dieta', a cargo de Marianela Mego Silva, del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona. Entre los firmantes figuran, junto a la investigadora principal, A. Bendezú, también del Instituto de Recerca del Hospital Universitario Vall d'Hebron, dentro del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberhd), al igual que S. Méndez, A. Accarino, F. Guarner y F. Azpiroz. También han participado en la investigación X. Merino, del Departamento de Radiología del mismo centro hospitalario, y E. Monclus, M. Izquierdo e I. Navazo, del Instituto de Visualización, Realidad Virtual e Interacción de la Universidad Politécnica de Cataluña, así como G.R. Gibson, del Department of Food Biosciences de The University of Reading (UK).

¿Por qué surge esta investigación centrada en el neonato?

Habíamos demostrado recientemente que una dieta rica en residuos no absorbibles, fermentables por las bacterias colónicas, aumenta a corto plazo la producción de gas y produce síntomas digestivos. Al contrario, esta descrito que algunos prebióticos, disminuyen estos síntomas. Queríamos comprobar si los prebióticos inducen un proceso de adaptación de la microbiota que modifique su metabolismo y mejore su tolerancia.

¿Qué método utilizaron para desarrollar el estudio?

Administramos el prebiótico Bimuno (Clasado, UK, 2.8 mg/d) a 20 sujetos sanos durante tres semanas, además de una dieta tres días antes, al principio y al final del tratamiento. Medimos en ellos el número de evacuaciones anales de gas diarias, el volumen de gas evacuado durante cuatro horas tras comida prueba y el volumen del contenido colónico a través de resonancia abdominal.

¿Cuáles fueron los resultados?

Al principio del tratamiento, aumentó el número de evacuaciones de gas, al igual que el volumen de gas evacuado. Sin embargo, a las tres semanas se observó en los participantes una disminución del número de evacuaciones de gas y del volumen evacuado con relación al inicio de la administración del prebiótico. Los sujetos volvieron a niveles previos a la administración del prebiótico. Además, aumentó significativamente el volumen del colon, y el incremento se mantuvo durante el tratamiento.

¿Qué conclusión puede extraerse de los datos obtenidos?

Los resultados indican que, a corto plazo, los prebióticos producen un aumento de la producción de gas; posteriormente la microbiota se adapta y modifica su metabolismo. ■

“El lavado intestinal para colonoscopia no modifica la estructura global de la microbiota, pero puede afectar a la biodiversidad y la presencia de algunas especies”



VIRGINIA ROBLES

Servicio de Gastroenterología.
Hospital Universitari Vall
d'Hebron (Barcelona)

Un estudio sobre los efectos del lavado intestinal previo a las colonoscopias sobre la microbiota intestinal ha centrado la intervención de Virginia Robles, del servicio de Gastroenterología del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona. De la investigación también han formado parte Suchita Panda, Alba Santiago, Ester Navarro, Antonio Torrejón, Claudia Herrera, Chaysavanh Manichanh, Francesc Casellas, Natalia Borrueal y Francisco Guarner, todos ellos del Servicio de Aparato Digestivo de este centro hospitalario.

¿Por qué decidieron desarrollar este trabajo?

Se ha descrito la pérdida de la biodiversidad microbiana del intestino en algunas patologías digestivas, como la enfermedad inflamatoria, el intestino irritable, la diarrea por *C. diff* (enfermedad inflamatoria, intestino irritable o la diarrea por *C. diff*). Nuestro objetivo era investigar los cambios inducidos por el lavado intestinal con soluciones de polietilenglicol (PEG) previo a la colonoscopia.

¿Qué método utilizaron para ello?

Realizamos el estudio mediante secuenciación masiva del gen 16S rRNA en muestras fecales obtenidas antes y después del lavado. En concreto, se analizaron muestras de 12 voluntarios sanos recogidas 30 días antes y un día antes del lavado con PEG, así como una muestra sólida del día del lavado. También se recogieron para su análisis el día después y a los 15, 30 y 60 días posteriores. Los extractos de ADN (método de Godon) se sometieron a pirosecuenciación del 16S rRNA, tras amplificación con primers universales. El análisis bioinformático utilizó la plataforma Qiime.

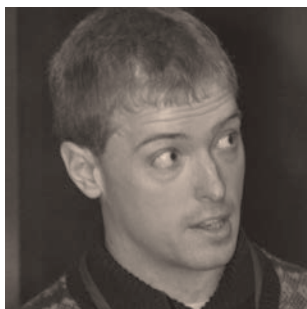
¿Qué datos proporcionaron los análisis?

No se identificaron cambios de los géneros dominantes que determinan el enterotipo (*Bacteroides* para enterotipo 1, *Prevotella* para enterotipo 2 y otros géneros para el 3). El análisis de composición bacteriana de las muestras mediante coordenadas principales distinguió un grupo de seis personas en las que no hubo cambios cualitativos a lo largo de los tres meses de estudio; otro grupo de tres personas que presentaron cambios relacionados con la ingesta de PEG, y un tercer grupo de tres personas con cambios sin clara relación con la ingesta de PEG. En el primer grupo tampoco hubo cambios en biodiversidad, pero sí se observó caída de biodiversidad en el segundo y el tercer grupo. Además, tres individuos no recuperaron la biodiversidad inicial en la última muestra, tomada dos meses después del lavado. Por último, la presencia de *Akkermansia muciniphila* se vio significativamente afectada por el lavado con PEG.

¿Cuáles son, entonces, las conclusiones del estudio?

La principal es que el lavado intestinal con PEG no modifica la estructura global de la microbiota, pero puede afectar la biodiversidad y la presencia de algunas especies. ■

“Las ratas alimentadas con productos funcionales mostraron una incidencia de tumores de colon entre un 33,27% y un 64,61% menor”



JAVIER FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ

Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias. Universidad de Oviedo

Un ensayo sobre la utilización de alimentos cárnicos funcionales para la prevención del cáncer de colon en un modelo animal ha protagonizado la cuarta ponencia organizada dentro del apartado de comunicaciones orales. El encargado de la exposición ha sido Javier Fernández Fernández, del Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA) de la Universidad de Oviedo, primer firmante de un trabajo en el que han intervenido Claudio J. Villar y Felipe Lombó, también del IUOPA; Estefanía Ledesma y Joaquín Monte, de El Hórreo Healthy Food SL de Noreña (Principado de Asturias); Enric Milán y Pedro Costa, de la empresa COSFER SA de Can Castells-Canovelles (Barcelona), y María Varela y Adolfo Suárez, del Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo).

¿Qué les llevó a centrar su investigación en el cáncer de colon?

El cáncer de colon es la principal causa de cáncer en la población europea, con aproximadamente 28.2 casos por cada 100.000 habitantes cada año. Existen distintos factores genéticos, químicos, medioambientales y nutricionales que afectan a la mucosa del colon y generan diferentes daños genéticos que acaban por causar alteraciones en el proceso de multiplicación a nivel de los colonocitos, y que, al final, dan lugar a un carcinoma invasivo. Las enzimas presentes en el tracto digestivo humano no digieren los compuestos prebióticos. No obstante, varias especies de bacterias intestinales son capaces de metabolizar estos prebióticos y producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC) con actividad antitumoral.

¿De qué manera analizaron los efectos de los llamados alimentos funcionales en la prevención de esta enfermedad oncológica?

Empleamos un modelo con ratas con cáncer de colon para evaluar el efecto de dos productos cárnicos funcionales, concretamente jamón y chorizo que contienen el fructooligosacárido prebiótico inulina en concentraciones variables.

¿Cómo fue el proceso?

Se introdujo cáncer de colon en cinco grupos de ratas Fischer 344 con azoximetano, un carcinógeno con tropismo por la mucosa del colon. Durante cuatro meses, alimentamos a las ratas con un compuesto normal (control absoluto) o con los alimentos funcionales. A cinco grupos control de tres ratas Fischer 344 no los tratamos con el carcinógeno.

¿Lograron algún dato esperanzador entre los resultados obtenidos?

Los alimentos funcionales incrementaron la producción colónica de ácidos grasos de cadena corta con respecto a los grupos control. Tras el estudio, los animales fueron sacrificados y se examinó su colon. Las ratas alimentadas con jamón y chorizo funcionales mostraron una incidencia de tumores entre un 33,27% y un 64,61% menor que los respectivos grupos control. Asimismo, mostraron entre un 44,60% y un 70,30% menos de áreas cubiertas por tumores en la mucosa colónica que los grupos control. En los animales a los que se suministraron alimentos funcionales también observamos un incremento en el peso del ciego y en algunas poblaciones de la microbiota colónica. ■

“El consumo de leche maternizada con la bacteria probiótica CECT7210 puede promover una microbiota más saludable en bebés”



JOSÉ ANTONIO MORENO

Laboratorios Ordesa Group
(Barcelona)

Los Laboratorios Ordesa han liderado una investigación titulada “Cambios beneficiosos en las comunidades microbianas gastrointestinales asociados con el consumo de leche maternizada suplementada con la bacteria probiótica ‘*Bifidobacterium longum subsp. Infantis CECT7210*’: un enfoque metagenómico”, cuyos resultados fueron presentados por el primer firmante del trabajo, José Antonio Moreno. En el equipo también se integraron Gloria C. Cifuentes, Mireia Morera y Montserrat Rivero, del grupo Ordesa, así como Juan Francisco Martínez-Blanch y Francisco Codoñer, de la compañía LifeSequencing S.L. y Salvador Genoves y Empar Chenoll, de Biopolis S.L. Del mismo modo, participaron en la investigación Ricardo Closa-Monasterolo, Joaquín Escribano y Natalia Ferré, del Hospital Infantil Universitario La Paz (Madrid) y Verónica Luque, del Institut d’Investigació Sanitària Pere Virgili de la Universitat Rovira i Virgili.

¿Con qué objetivo se inició esta investigación?

Este estudio metagenómico pretende observar la colonización de comunidades microbianas en el tracto intestinal de dos grupos diferentes de bebés mediante muestras de heces obtenidas en un ensayo clínico controlado aleatorizado de placebo y doble ciego en el que a cada grupo se suministró leche maternizada con la bacteria probiótica *Bifidobacterium longum subsp. Infantis CECT7210* (grupo tratamiento) o sin la bacteria probiótica (grupo control).

¿Por qué desarrollar ahora este trabajo?

La bajada de costes en la secuenciación de nueva generación ha permitido realizar una secuenciación profunda de muestras clínicas que ofrecen una oportunidad única para comprender las comunidades microbianas asociadas a un huésped durante una intervención nutricional con probióticos.

¿Qué descubrieron tras la administración de leche maternizada con la bacteria probiótica?

Observamos un incremento en la biodiversidad microbiana en el grupo de bebés que recibió leche maternizada que contenía CECT7210 en comparación con el grupo de control. La proporción *Phylum Bacteroidetes/Firmicutes* al final de la intervención nutricional con el probiótico fue menor en el grupo de tratamiento que en el grupo control, mientras que, al final del estudio, la presencia de especies de *Bifidobacterium* y *Bifidobacterium longum* fue significativamente mayor en el grupo tratado, en comparación con el grupo control. Por otro lado, la presencia de patógenos (*Escherichia*, *Clostridium*, *Salmonella* y *Yersinia*) fue menor en el grupo tratado con CECT7210, respecto a los bebés del grupo control, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, a pesar de que la reducción global de patógenos no fue significativa, la presencia de *Escherichia coli* en el grupo tratado fue estadísticamente más baja que en el grupo control.

¿Y qué conclusiones revelan estos datos?

Los resultados nos permiten concluir que el consumo de leche maternizada con la bacteria probiótica CECT7210 puede promover una microbiota más saludable en bebés y puede desempeñar una función beneficiosa en su tracto gastrointestinal. ■

“En 1911, Muñoz Seca observa que el periodo de transformación de la flora en niños con gastroenteritis criados a biberón es más lento”



GUILLERMO ÁLVAREZ- CALATAYUD

Servicio de Gastroenterología
Pediátrica del Hospital
Gregorio Marañón (Madrid)

La ronda de presentación de las comunicaciones orales incluidas en la sesión de Usos Clínicos finalizó con una intervención titulada 'La gastroenteritis de los niños y su tratamiento por los fermentos (etiología y patogenia)'. Guillermo Álvarez-Calatayud, del Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, ofreció una amena exposición de la revisión de una tesis doctoral de 1911 que ha realizado junto a Evaristo Suárez, del Área de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo.

Una comunicación de marcado cariz histórico... Sí. El título corresponde a una tesis doctoral que defendió el 28 de junio de 1911 el licenciado en Medicina Francisco Muñoz Seca, y que obtuvo la calificación de aprobado. En ella se observa un gran protagonismo a los trabajos de Escherich, de Tissier y de Metchnikoff. Se dice que gracias a los métodos genotípicos hemos descubierto que hay multitud de microorganismos no cultivables. Sin embargo, hay una observación de Eberte en 1896: en un mililitro de heces diarréicas hay 33.021.206, de los que recuperan 3.518.232 tras cultivo en placa. ¡Toma ya PCR!

¿Qué resultados arrojó aquella investigación de Muñoz Seca?

En la tesis se describen cuatro periodos de colonización en el recién nacido amamantado: aséptico, de infección creciente, de transformación de la flora y de la flora constante -¡que ocurre a los cuatro días!-, en la que predomina el *Bacillus bifidus*, o sea, que el de ahora es un mote. Al comparar los datos con los obtenidos de niños criados a biberón, encuentra que en éstos el periodo de transformación de la flora es más lento, los *B. bifidus* no son preponderantes y hay muchos más tipos bacterianos.

¿Y qué estudia en relación al tratamiento con lo que llama "fermentos"?

Francisco Muñoz Seca analiza el cambio de flora durante la gastroenteritis, sugiriendo la ingestión de "fermentos" como medidas de prevención y tratamiento: *lactobacilina*, (bacilo búlgaro, más *Bacillus acidi Lactis*); *biolactyl* (bacilo búlgaro, más *Streptococcus lactique*, menos potente, y *lacteol* (bacilos lácticos secos que reviven en el intestino), todavía menos potente. Así que a ver si lo de los probióticos no va a ser tan moderno...

¿Cómo concluía aquel trabajo?

La tesis finaliza con la exposición de una serie de casos de niños diarreicos y febriles que trató nuestro héroe con lactobacilina. Todos sanaron, salvo uno, que murió debido, probablemente, a su extrema debilidad al inicio del tratamiento. ■

“Para invertir el lastre creciente que suponen las enfermedades alérgicas, puede explotarse la acción combinada de nutrientes específicos y probióticos en el medio intestinal”



ERIKA ISOLAURI

Department of Pediatrics
Turku University Hospital,
Finlandia

La sesión de Inmunonutrición comenzó con la conferencia de Erika Isolauri, del Department of Pediatrics del Turku University Hospital de Finlandia, programada bajo el título ‘Probiotics in atopic disease’, y que contó como moderadora con Patricia Rúas Madiedo, del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). En cuanto a la finalidad de este estudio, la especialista confirmó que una mayor diversidad de la microbiota y una mayor abundancia de bacterias productoras de butirato se asocian con casos más leves de eczema, lo que sugiere que pueden desempeñar alguna función a la hora de aliviar los síntomas del eczema atópico. Asimismo, señaló que un régimen de prevención con probióticos específicos administrados a las madres embarazadas y a los lactantes, es decir, utilizados tanto en la etapa prenatal como en la postnatal, resulta seguro y eficaz para la reducción del riesgo de eczema en bebés con madres alérgicas en las que se registran resultados positivos para los test cutáneos.

¿Qué prevalencia presentan las enfermedades atópicas?

Las enfermedades atópicas incluyen el eczema y las dermatitis atópicas, la rinitis alérgica y el asma. El fenotipo de respuesta inmune de los linfocitos colaboradores T2 se asocia a eosinofilia y a una producción mejorada de anticuerpos IgE contra algunos antígenos medioambientales omnipresentes que son característicos de las enfermedades atópicas. La prevalencia de las enfermedades atópicas ha aumentado de forma progresiva en las sociedades occidentales. De hecho, los autoinformes acerca de los síntomas de la enfermedad atópica combinados con algunas mediciones relevantes y objetivas, la reactividad en las pruebas cutáneas o la concentración de anticuerpos específicos de IgE e IgG4 en el suero sugieren de forma consistente un verdadero incremento en su prevalencia.

¿Qué se detectó a la hora de investigar la respuesta inmune ante estas patologías?

Un estudio transversal demostró que la respuesta inmune se ve alterada por cambios en la dieta y las condiciones de vida, y en él se observó que la prevalencia del fenotipo atópico resultó haber aumentado de forma constante a lo largo de un periodo prolongado de tiempo. Además, se constató una sensibilización cada vez mayor a los aeroalérgenos, pero no a los alérgenos alimenticios, lo que sugiere que las alergias pueden ser en realidad una constelación de enfermedades que responden de forma diferente a los cambios ambientales.

¿Qué importancia tiene el estudio de las enfermedades atópicas?

Invertir el incremento progresivo de enfermedades atópicas supondría un importante avance para la atención sanitaria y el bienestar de las sociedades occidentales. Sin embargo, los recientes esfuerzos llevados a cabo para reducir el riesgo de estas enfermedades muestran de forma unánime que nuestra comprensión sobre el desarrollo de las enfermedades atópicas y las posibles causas de la epidemia aún está lejos de ser total. Es posible que existan diferentes factores etiológicos y mecanismos patogénicos que subyacen a las heterogéneas manifestaciones de la enfermedad atópica, tales como el asma y la dermatitis atópica, que aunque a menudo se definen como alteraciones únicas, pueden incluir fenotipos diferentes. Una mayor comprensión acerca de los periodos, los mecanismos y los elementos ambientales que pueden albergar un potencial antialérgico aportará nuevas terapias de prevención. Es necesario lograr una mejor caracterización molecular y genética de la dermatitis atópica antes de que se puedan implementar medidas preventivas satisfactorias. →

¿Y qué resultados arrojan los estudios que se han realizado?

Diferentes estudios aportan información valiosa al respecto. Los informes sobre las enfermedades atópicas y la microbiota durante la primera infancia arrojan datos contradictorios, y tanto una diversidad reducida de microbiota como una diversidad elevada se asocian con el eczema atópico. En un estudio se caracterizaron los perfiles de la microbiota intestinal asociados con la gravedad del eczema en niños de 6 meses. Además, se evaluaron los cambios en la composición de la microbiota intestinal relacionados con la mejoría de esta enfermedad después de tres meses. La gravedad del eczema se relacionaba de forma inversa con la diversidad de la microbiota y con la abundancia de las bacterias productoras de butirato. Durante el control después de tres meses, la diversidad de la microbiota aumentó y los valores de la escala de dermatitis atópica disminuyeron en todos los pacientes. Esta reducción coincidió con el incremento de bacterias relacionadas

¿Cómo se produce la restauración de las propiedades de la microbiota indígena que ha perdido su equilibrio?

La superficie mucosa de los intestinos ofrece una barrera de defensa contra los antígenos que se encuentran en la ruta entérica. En este sistema se genera y mantiene un equilibrio entre el huésped y la microbiota. En las inflamaciones intestinales se perturba la integridad de dicha barrera, una mayor cantidad de antígenos la atraviesa y las rutas de transporte se alteran, lo que posiblemente provoque respuestas inmunes aberrantes y la liberación de citoquinas pro-inflamatorias que dan como resultado un mayor perjuicio de la función de barrera. La restauración de las propiedades de la microbiota indígena que ha perdido su equilibrio yace en la base misma de la terapia probiótica. Sin embargo, una importante función de los probióticos está relacionada con sus efectos inmunomoduladores, con su mejora del sistema inmune y su actividad anti-inflamatoria, más allá de la "colonización", puesto que los probióticos pueden ejercer sus efectos a nivel local o durante su tránsito temporal por el sistema gastrointestinal.

Los últimos avances científicos demuestran que las desviaciones en la composición de la microbiota intestinal preceden el desarrollo de fenotipos alérgicos, lo que invita al desarrollo de aplicaciones preventivas y terapéuticas

¿Cuáles son los desafíos a la hora de afrontar las enfermedades atópicas con los probióticos?

Las propiedades de algunos compuestos alimenticios específicos, como los probióticos, en una matriz óptima de alimentación se explotan para desarrollar intervenciones específicas de carácter profiláctico y terapéutico. Sin embargo, no podemos esperar que ningún suplemento individual resuelva la epidemia de enfermedades atópicas. El desafío, en términos de la reducción del riesgo de la dermatitis atópica, es el de identificar los mecanismos de la enfermedad para detectar los objetivos específicos de estos elementos alimenticios, así como sus combinaciones óptimas.

con *Coprococcuseutactus*, una bacteria productora de butirato.

¿Se pueden desarrollar aplicaciones preventivas y terapéuticas con los probióticos?

Los últimos avances científicos demuestran que las desviaciones en la composición de la microbiota intestinal preceden el desarrollo de fenotipos alérgicos, lo que invita al desarrollo de aplicaciones preventivas y terapéuticas. Para invertir el lastre creciente que suponen las enfermedades alérgicas, puede explotarse la acción combinada de nutrientes específicos y probióticos en el medio intestinal. La base de la intervención probiótica incluye la restauración de las propiedades de la microbiota indígena que haya podido perder su equilibrio original, el control de la respuesta inflamatoria y la inducción de una mayor tolerancia. El beneficio clínico depende de las características del huésped y las propiedades de las cepas probióticas, sus combinaciones e interacciones con los componentes nutricionales de los alimentos.

En conclusión, ¿qué beneficios podrían aportar los probióticos frente a estas patologías?

Una mayor diversidad de la microbiota y una mayor abundancia de bacterias productoras de butirato se asociaron con casos más leves de eczema, lo que sugiere que pueden desempeñar alguna función a la hora de aliviar los síntomas del eczema atópico. Asimismo, un régimen de prevención con probióticos específicos administrados a las madres embarazadas y lactantes, es decir, tanto en la etapa prenatal como en la postnatal, resulta seguro y eficaz para la reducción del riesgo de eczema en bebés con madres alérgicas en las que se registran resultados positivos para los test cutáneos. ■

“La asociación entre alimentos comunes y géneros específicos de microbios podría resultar de gran importancia en pacientes con lupus eritematoso sistémico”



SONIA GONZÁLEZ SOLARES

Área de Fisiología del Departamento de Biología Funcional. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo

Las comunicaciones orales de la sesión de Inmunonutrición -que estuvo moderada por Patricia Rúas Madiedo, del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC)- arrancaron con la presentación de un trabajo titulado ‘¿Están los alimentos ricos en polifenoles asociados con microorganismos específicos intestinales en pacientes con lupus sistémico eritematoso?’. La encargada de exponer los resultados fue Sonia González Solares, perteneciente al Departamento de Biología Funcional de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo, al igual que Adriana Cuervo, Patricia López y Ana Suárez, también firmantes de un estudio en el que han participado, asimismo, Arancha Hevia, Borja Sánchez y Abelardo Margolles, del Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC).

¿Cuál fue el origen de la investigación?

Recientemente, nuestro grupo había demostrado la existencia de una disbiosis en la microbiota intestinal de pacientes con lupus sistémico eritematoso (LSE) que tiene como consecuencia una serie de diferencias en la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*, y que respalda los hallazgos anteriores relacionados con la función de las bacterias intestinales en el comienzo y amplificación de los procesos inflamatorios y las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, mientras que varios estudios se han centrado en el uso de fibras dietéticas para modificar las poblaciones microbianas intestinales, existe poca información acerca de otros componentes que presentan un alto índice de correlación, como los polifenoles.

¿Qué se proponían, entonces, con su estudio?

El objetivo del trabajo era la identificación de aquellos componentes dietéticos capaces de influir en esta microbiota alterada en 20 mujeres que sufrían lupus sistémico eritematoso y en 20 controles de edades comparables.

¿Cómo llevaron a cabo el seguimiento de los participantes?

La ingesta de alimentos se controló mediante un cuestionario sobre la frecuencia de los mismos. La energía se calculó a partir de las tablas de composición de alimentos del CESNID, y se utilizó Phenol-Explorer para el control de la ingesta de polifenoles.

¿Cuáles fueron los hallazgos?

Los resultados mostraron asociaciones positivas entre la ingesta de flavona y *Blautia*, entre las flavanonas y el *Lactobacillus* y entre la dihidrochalcona y el *Bifidobacterium* en el grupo de mujeres con lupus sistémico eritematoso (LSE). Con respecto a los controles, los dihidroflavonoles mostraron una asociación directa con *Faecalibacterium*, mientras que el consumo de flavonoles se asoció de manera inversa con *Bifidobacterium*.

El equipo trataba de descubrir asociaciones entre microorganismos intestinales y alimentos de ingesta común ¿Qué descubrieron en este sentido?

En relación con las fuentes alimentarias de estos polifenoles relacionados con la microbiota, existe una asociación directa entre el consumo de naranjas y el *Lactobacillus*, y entre el consumo de manzanas y el *Bifidobacterium* en el grupo de participantes con LSE. Mientras, el vino tinto resultó ser el alimento que contribuye en mayor medida a la variación de *Faecalibacterium*. Por lo tanto, la asociación entre alimentos comunes y géneros específicos de microbios, que parecen encontrarse en menor proporción en casos de lupus sistémico eritematoso, podría resultar de gran importancia para este grupo de pacientes. ■

“La *E. coli* Nissle 1917 y el *Lactobacillus salivarius* podrían ser de interés para controlar la compleja patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal”



FRANCESCA ALGERI

Departamento de Farmacología. CIBM-Universidad de Granada

‘Estudio comparativo de los efectos de la *Escherichia coli* Nissle 1917 y el *Lactobacillus salivarius* subsp. *salivarius* CECT5713 en la composición de la microbiota intestinal y la expresión de micro ARN en el modelo DSS de colitis en ratones’. Éste fue el título del trabajo presentado en la ronda de comunicaciones de la sesión de Inmunonutrición por Francesca Algeri, del Departamento de Farmacología del CIBM de la Universidad de Granada, firmado también por Alba Rodríguez-Nogales, José Garrido-Mesa, Natividad Garrido-Mesa, María Pilar Utrilla, María Elena Rodríguez-Cabezas y Julio Gálvez. Completan el equipo que ha desarrollado la investigación Natalia Chueca y Federico García, especialistas del Departamento de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio (Instituto Biosanitario de Investigación de Granada).

¿Los efectos de todos los probióticos sobre la microbiota intestinal son similares?

No, no todos muestran los mismos efectos probióticos, y sus propiedades inmunomoduladoras específicas pueden provocar efectos también diferentes. En nuestro estudio, comparamos, en un modelo DSS de colitis en ratones, los efectos in vivo de dos probióticos, concretamente *Escherichia coli* Nissle 1917 y *Lactobacillus salivarius* ssp. *salivarius* CECT5713.

¿Qué método eligieron para desarrollar su estudio?

Se administró *Escherichia coli* Nissle 1917 y *Lactobacillus salivarius* por vía oral a ratones C57BL/6 durante dos semanas, antes de provocar colitis mediante DSS. En el estudio se incluyeron grupos sin colitis y sin tratamiento. Registramos diariamente la puntuación de los ratones con respecto al Índice de Actividad de la Enfermedad (DAI, en sus siglas en inglés). Una vez que se sacrificaron los ratones, evaluamos los especímenes colónicos mediante el cálculo de la expresión de marcadores proinflamatorios y micro-ARN a través de qRT-PCR. Además, analizamos los cambios en las poblaciones microbianas mediante pirosecuenciación.

¿Cuáles fueron los hallazgos principales de la investigación?

Ambos probióticos evitaron daños en el colon inducidos por DSS, tal y como se observa en las bajas puntuaciones del DAI y de peso y longitud del colon cuando se comparan con ratones control sin tratamiento. Los probióticos modificaron la expresión colónica de diferentes citoquinas (IL-1 β , IL-12, IL-10 y TGF- β). Además, ambos tratamientos se asociaron con cambios en la expresión de micro-ARN, tales como miR-155, miR-223, miR-375 y miR-143. Por último, la caracterización de microbiota mediante pirosecuenciación mostró que los tratamientos de probióticos incrementaban la diversidad bacteriana e invertían el proceso de disbiosis causado por la colitis inducida por DSS.

¿Qué permite concluir este resultado?

Los probióticos *Escherichia coli* Nissle 1917 y *Lactobacillus salivarius* ssp. *salivarius* CECT5713 fueron capaces de modificar la expresión de diferentes marcadores inflamatorios y fragmentos de micro-ARN, así como de incrementar la diversidad bacteriana intestinal, aunque cada probiótico presentó características diferenciales que podrían resultar de gran interés para controlar la compleja patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal. ■

“La cepa ‘*B. animalis*’ IPLA R1 es un candidato probiótico para ser probado en modelos animales con un estado leve de inflamación”



NURIA SALAZAR

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

Las comunicaciones orales programadas dentro de la Sesión de Inmunonutrición continuaron con la presentación de Nuria Salazar, investigadora del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), que expuso un trabajo titulado ‘Capacidad inmunomoduladora de cepas de bifidobacterias productoras de exopolisacáridos. Estudio in vivo con ratas Wistar’. Junto a la investigadora principal, entre los firmantes también se encuentran Miguel Gueimonde, Clara G. de los Reyes-Gavilán y Patricia Ruas-Madiedo, también del IPLA-CSIC; Patricia López y Ana Suárez, del Departamento de Biología Funcional del Área de Inmunología de la Universidad de Oviedo, y Pablo Garrido, Javier Morán, Estefanía Cabello, y Celestino González, del Departamento de Biología Funcional, del Área de Fisiología de la Universidad de Oviedo.

¿Cuál era el objetivo de esta investigación?

La administración de probióticos mediante su inclusión en productos lácteos representa una estrategia para modular la microbiota intestinal a través de la dieta. Varias cepas de *Bifidobacterium* poseen características probióticas y algunas producen carbohidratos exocelulares complejos de naturaleza glicosídica, los exopolisacáridos (EPS). En nuestro estudio evaluamos la capacidad de dos cepas productoras de EPS, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* IPLA R1 y *Bifidobacterium longum* IPLA E44, para modular la respuesta inmune y la homeostasis de la glucosa dependiente de insulina.

¿Cómo desarrollaron el estudio?

Utilizamos como modelo ratas Wistar alimentadas con una dieta estándar. Los animales, divididos en tres grupos, se alimentaron durante 24 días con un 10% de leche desnatada, o con 10⁹ cfu de la cepa correspondiente en leche desnatada.

¿Cuáles fueron los resultados que obtuvieron en su análisis?

Observamos un aumento significativo de la citocina reguladora TGF- β en ambas cepas en comparación con el grupo de ratas control, alcanzándose los niveles más altos en las ratas alimentadas con la cepa IPLA R1, que presentó, además, un perfil inmunoprotector, reduciendo la producción de la citocina proinflamatoria IL-6. Por otra parte, la quinasa Akt fosforilada disminuyó en el músculo gastrocnemio de los animales alimentados con la cepa IPLA R1, sin afectar a la glucosa, la insulina, y el índice HOMA en sangre o los niveles del transportador de glucosa GLUT-4, situado en la membrana de los adipocitos y las células del tejido muscular.

¿Qué concluyeron tras realizar este trabajo científico?

Que la cepa *B. animalis* IPLA R1 es un candidato probiótico para ser probado en modelos animales con un estado leve de inflamación. ■

“Dos mezclas prebióticas suministradas durante la lactancia modularon la evolución de la gastroenteritis aguda por rotavirus”



MARÍA DEL MAR RIGO-ANDROVER

Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona

La investigadora María del Mar Rigo-Androver, del Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona e Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA) intervino en la sesión de Inmunonutrición para exponer una comunicación oral titulada ‘La suplementación prebiótica durante la lactancia modula la evolución de la gastroenteritis por rotavirus en ratas’. El trabajo también lleva la firma de S. Ramos-Romero, T. Pérez-Berezo, S. Saldaña, A. Franch, C. Castellote, M. Castell y F. Pérez-Cano, del mismo departamento, así como la de K. van Limpt, K. Knipping y J. Garssen, pertenecientes al Nutricia Research de Utrecht (Países Bajos).

¿Por qué surge esta investigación centrada en la gastroenteritis por rotavirus?

Los rotavirus (RV) son la causa más importante de deshidratación grave por diarrea en niños de corta edad en todo el mundo. Algunos estudios sugieren que la lactancia o el uso de algunos probióticos y prebióticos específicos pueden actuar como agentes protectores para atenuar el curso clínico de la infección por rotavirus.

En este sentido, ¿qué estudiaron durante su investigación?

El objetivo del estudio era investigar el efecto antidiarréico de la suplementación con dos mezclas prebióticas: Pre1, una combinación de galactooligosacáridos de cadena corta (GOScc) y fructooligosacáridos de cadena larga (FOScl) 90:10; y Pre2, una combinación de GOScc, FOScl y oligosacáridos ácidos derivados de la pectina (OSAp) (76,5:8,5:15) en un modelo con ratas lactantes infectadas por rotavirus.

¿Qué método emplearon para el estudio?

Suministramos diariamente a un grupo de ratas Lewis un 0,8% de la ingesta diaria total (peso por peso) de estas mezclas prebióticas entre el día 3 y el día 21 de vida. En el día 7 de vida se inoculó un rotavirus por vía oral a ambos grupos y a animales que no recibían el suplemento (NS). Evaluamos la incidencia y gravedad de la diarrea, los anticuerpos específicos para RV y la excreción vírica.

¿Qué resultados obtuvieron?

Ambas mezclas prebióticas indujeron heces blandas, lo que entorpeció de por sí la puntuación sobre la diarrea. Sin embargo, ambos compuestos fueron capaces de modular la evolución de la diarrea inducida por rotavirus. El Pre1 (GOScc/FOScl) redujo un 10% la incidencia de la diarrea, su gravedad (0,2, en una escala de 1 a 4) y el incremento de masa fecal (4 mg/muestra de heces), en comparación con los animales del grupo NS durante los primeros días tras la inoculación del virus. Ambas mezclas prebióticas modularon de forma diferente la respuesta inmune contra el RV y causaron una excreción vírica hasta diez veces mayor que la del grupo de ratas que no recibieron el suplemento.

¿Qué conclusiones revelan estos datos?

Ambas intervenciones prebióticas modularon la evolución de la gastroenteritis aguda inducida por rotavirus, la respuesta inmune específica y la depuración fecal de partículas víricas. ■

“En individuos obesos, Lp3547 es capaz de incrementar la respuesta inflamatoria en caso de infección”



MARÍA TABENERO URBIETA

Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ) de Madrid

La penúltima comunicación oral programada dentro de la sesión de Inmunonutrición corrió a cargo de María Tabenero Urbieta, del Departamento de Cirugía Experimental del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (Madrid), que presentó Efecto de ‘*Lactobacillus plantarum* 3547 en el restablecimiento de la respuesta inflamatoria asociada a obesidad’. Completan el equipo que ha desarrollado el estudio Carlota Largo Aramburu, Víctor Caz Bonilla y Mónica Santamaría Ramiro, del mismo departamento, y Bricia López Plaza y Carmen Gómez Candela, de NUTRINVEST (Investigación en Nutrición y Alimentos Funcionales), también del IdiPAZ. El trabajo ha recibido el apoyo del Grupo CARINSA, a través del proyecto HUENUFOOD, del programa CENIT del Ministerio de Economía y Competitividad de España.

¿Por qué esa necesidad de investigar la eficacia de *Lactobacillus plantarum* 3547 en personas con obesidad?

En obesidad, los niveles basales de marcadores inflamatorios se ven incrementados; sin embargo, frente a una infección, la respuesta inflamatoria es deficiente. La microbiota intestinal juega un papel clave en la modulación de la respuesta inmune y, dada su relativa plasticidad, es una diana terapéutica accesible mediante el uso de probióticos, como *Lactobacillus plantarum* 3547 (Lp3547).

¿Cuál era, entonces, el objetivo de este trabajo?

Precisamente, evaluar el potencial de Lp3547 en el restablecimiento la respuesta inflamatoria en individuos obesos.

En este sentido, ¿qué estudiaron durante la investigación?

Llevamos a cabo un análisis de la microbiota fecal de 40 recién-nacidos (27 prematuros extremos y 13 niños nacidos a término) durante los tres primeros meses de vida.

¿Qué metodología utilizaron para ello?

Se obtuvieron 30 muestras de sangre de voluntarios que durante 12 semanas habían consumido a diario una capsula de Lp3547 (10x109 ufc/d) o placebo (maltodextrina). Mediante gradiente de Ficoll, se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) que fueron incubadas con o sin LPS, simulando una infección. Después de seis horas, se recolectaron los sobrenadantes, donde se determinaron concentraciones de citoquinas (IL6, IL1, IL10 y TNF) mediante citometría de flujo.

¿Qué observaron en los resultados de esos análisis?

En todos los casos, las células mononucleares de sangre periférica liberaron citoquinas en respuesta al LPS. En el grupo placebo, la concentración de TNF fue significativamente menor en los individuos obesos que en los normopeso, y en las concentraciones de IL6 e IL10 se observó la misma tendencia. Lo mismo observamos en IL1b y TNF del grupo probiótico, pero no en IL6, y en ningún caso las diferencias entre individuos con distinto IMC fueron significativas.

¿Cuál es la principal aportación de esos resultados?

Estudios previos han descrito que Lp3547es capaz de reducir la inflamación basal en individuos obesos, mientras que en este estudio preliminar proponemos que, además, es capaz de incrementar la respuesta inflamatoria en caso de infección. ■

“La administración de *L. fermentum* ha demostrado un efecto antiinflamatorio intestinal en colitis inducida por DSS en ratones”



ALBA RODRÍGUEZ-NOGALES

Centro de Investigación Biomédica (CIBM) de la Universidad de Granada

El apartado de comunicaciones orales de la sesión de Inmunonutrición se cerró con la presentación del estudio ‘Propiedades inmunomoduladoras del *Lactobacillus fermentum* ECT5716 en colitis inducida por DSS: impacto en la expresión de micro-ARN y diversidad bacteriana’. Alba Rodríguez-Nogales, del Departamento de Farmacología del Centro de Investigación Biomédica (CIBM) de la Universidad de Granada, expuso los principales datos de una investigación de la que también son autores Francesca Algieri, José Garrido-Mesa, Natividad Garrido-Mesa, María Pilar Utrilla, María Elena Rodríguez-Cabezas y Julio Gálvez, del CIBM-Universidad de Granada, al igual que Natalia Chueca y Federico García, adscritos al Departamento de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio (Instituto Biosanitario de Investigación de Granada).

¿De qué idea parte la investigación?

Los probióticos ejercen un efecto beneficioso a través de diferentes mecanismos, entre los que se incluyen sus propiedades inmunomoduladoras y su capacidad para influir en la composición de la microbiota. Estos agentes pueden regular a la baja los mediadores inflamatorios, incluidos los micro-ARNs.

Y en este contexto, ¿en qué centraron su trabajo?

En este estudio hemos evaluado las propiedades inmunomoduladoras del *Lactobacillus fermentum* CECT5716 en colitis inducida por DSS en ratones, haciendo especial énfasis en la relación entre la expresión de micro-ARN y la diversidad bacteriana.

¿Por qué metodología optaron a la hora de llevar a cabo el análisis?

Se realizó un pretratamiento en ratones machos C57BL/6 con *L. fermentum* en una proporción de 5×10^8 UFC/ratón/día durante dos semanas, antes de inducir colitis mediante DSS (3% peso/volumen). También se incluyeron grupos sin colitis y grupos con colitis, pero sin tratamiento. Seis días después de inducir colitis, todos los ratones fueron sacrificados. Entonces evaluamos el estado inflamatorio mediante un índice de actividad de la enfermedad (DAI, por sus siglas en inglés), análisis qRT-PCR de los marcadores inflamatorios y micro-ARN y cambios en las poblaciones de microbiota (pirosecuenciación), y en las subpoblaciones de linfocitos en los nódulos linfáticos intestinales (citometría de flujo).

¿Qué encontraron al finalizar el proceso?

La administración de probióticos demostró tener efecto antiinflamatorio intestinal, como quedó de manifiesto, a nivel macroscópico, mediante los menores valores en el DAI, y a nivel bioquímico, por la expresión reducida de la citoquina proinflamatoria IL-1 β y una mayor expresión de mucinas (MUC-2 y MUC-3), así como de proteínas de uniones estrechas. Asimismo, el perfil de expresión de micro-ARN mostró una menor expresión de miR-143 y miR-375, mientras que se observó una mayor expresión de miR-155, miR-223 y miR-150 en los ratones con colitis y sin tratamiento, que regresó a niveles normales tras el tratamiento probiótico. Por último, el tratamiento consiguió modificar las poblaciones linfocíticas y alterar la composición de la microbiota.

¿Cuáles son las conclusiones que arrojan esos resultados?

El *L. fermentum* CECT5716 logró incrementar la diversidad de la microbiota, así como alterar la expresión de diferentes marcadores inflamatorios, micro-ARTNs y la frecuencia de distintas subpoblaciones de linfocitos T. Estos resultados apoyan el efecto inmunomodulador de los probióticos y su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. ■

“Algunos estudios sugieren que los prebióticos podrían ejercer efectos fisiológicos beneficiosos para la salud y el bienestar del organismo”



NIEVES CORZO

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

La investigadora Nieves Corzo, del Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación CIAL (CSIC-UAM), de Madrid, fue la encargada de abrir la jornada del viernes con la presentación del ‘Consenso científico sobre prebióticos’.

Esta experta expuso un trabajo compartido con J. L. Alonso, del Departamento de Ingeniería Química de la Universidad de Vigo; F. Azpiroz, del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Vall d’Hebron (Barcelona); M. A. Calvo, del Grupo de Investigación en Microbiología Aplicada y Medioambiental de la Facultad de Veterinaria (Barcelona); M. Cirici, de Connecting Nutrition and Health (BENEO-Ibérica Barcelona); R. Leis, de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (Dpto. de Pediatría) del Hospital Clínico Universitario de Santiago; F. Lombó, del Grupo de Investigación de Biotecnología y Terapia Experimental basada en Nutraceuticos (BITTEN), del Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA); I. Mateos-Aparicio, integrante del Departamento de Nutrición y Bromatología II, de la Facultad de Farmacia (Universidad Complutense de Madrid); F. J. Plou, de Biocatálisis Aplicada, Instituto de Catálisis y Petroleoquímica (CSIC. Madrid); P. Ruas-Madiedo, del Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos (IPLA-CSIC); P. Rupérez, del Departamento de Metabolismo y Nutrición del Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC) de Madrid; A. Redondo-Cuenca y M. L. Sanz, del Departamento de Nutrición y Bromatología II (Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid) y A. Clemente, del Departamento de Fisiología y Bioquímica de la Nutrición Animal, Estación Experimental del Zaidin (CSIC), Granada.

En su conferencia realizó una revisión sobre los carbohidratos prebióticos desde diferentes perspectivas, comenzando por las definiciones de prebióticos formuladas a lo largo de los últimos 30 años por científicos y diferentes organismos internacionales. Asimismo, ofreció una descripción detallada de los prebióticos aceptados como tales que presentan propiedades beneficiosas fundamentadas en estudios llevados a cabo en humanos.

¿De dónde ha surgido el auge de la comercialización de los alimentos funcionales?

Actualmente los consumidores están cada vez más concienciados sobre la relación que existe entre dieta y salud, hecho que ha impulsado el desarrollo y la comercialización de alimentos funcionales con propiedades beneficiosas. El nuevo estilo de vida ha provocado el abandono de determinados hábitos saludables de alimentación que durante años han formado parte de nuestra historia y tradición.

Y de la gama disponible, ¿por qué destacan los prebióticos?

Existe una gran variedad de compuestos con una determinada actividad funcional y que se podrían utilizar como ingredientes alimentarios o suplementos dietéticos. De todos ellos, los prebióticos son los que han provocado un mayor interés en los últimos años, probablemente debido a la gran incidencia de patologías relacionadas con la función gastrointestinal. El mercado de los alimentos funcionales es muy variado y, concretamente, el de los prebióticos ha ido creciendo de tal forma que en 2007 se contabilizaron unos 400 productos alimenticios prebióticos. Por otra parte, el mercado global de alimentos y bebidas que contienen prebióticos y probióticos continuó subiendo, de forma que las ventas en el año 2008 se incrementaron un 12,5% con respecto a las estimadas en el año 2007.



¿Cuáles son los ingredientes alimentarios candidatos a ser prebióticos?

De entre todos ellos, los carbohidratos no digeribles (oligo- y polisacáridos) son los candidatos más importantes para ser considerados como prebióticos. Estos carbohidratos pueden estar presentes de forma natural en alimentos tales como la leche y la miel, así como en hortalizas, verduras, frutas, cereales, legumbres y frutos secos, pudiéndose obtener, de estos últimos, por extracción directa mediante solubilización en agua o soluciones acuosas (por ejemplo, inulinas, oligosacáridos de achicoria o soja) y por tratamientos químicos (utilizando álcalis o ácidos) o enzimáticos, por ejemplo, la hidrólisis enzimática de inulina para obtener los fructooligosacáridos (FOS).

¿Existe una definición clara de prebiótico?

Durante los últimos 30 años, los prebióticos han suscitado un gran interés entre investigadores de ámbitos tan variados como la nutrición, la biomedicina, la industria de alimentos y la admi-

nistración. A lo largo de todos estos años, se han propuesto diferentes definiciones, persistiendo todavía hoy el debate de si éstas reflejan todas las propiedades que pueden presentar los prebióticos

¿Y cómo los describen los organismos internacionales?

Diferentes organismos internacionales, como la Food and Agriculture Organization (FAO) de Naciones Unidas y la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) definieron los prebióticos como "ingredientes alimentarios que, al ser fermentados selectivamente, producen cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo beneficios en la salud del individuo". Por último, la World Gastroenterology Organisation (WGO) definió los prebióticos como "sustancias de la dieta (fundamentalmente polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas".

¿Qué importancia tiene la microbiota y cuál es su interés a la hora de usar unas dietas u otras?

El intestino grueso es, en comparación con otras zonas del tracto gastrointestinal, un ecosistema muy complejo que contiene un gran número de microorganismos que se denominan microbiota intestinal. El medio es favorable para el crecimiento de bacterias (beneficiosas y perjudiciales), debido al pH cercano a la neutralidad, a la alta disponibilidad de nutrientes, así como al tránsito lento de los mismos. Dado que la microbiota puede dar lugar a compuestos beneficiosos para la salud, actualmente existe un gran interés en usar dietas que promuevan el crecimiento de estos grupos bacterianos.

¿Qué criterios debe reunir un alimento para considerarse como prebiótico?

Para que un ingrediente o alimento pueda considerarse como prebiótico debe cumplir una serie de requisitos, como no ser hidrolizado o absorbido en el tracto gastrointestinal (GIT) superior -esófago, estómago y duodeno- y, por lo tanto, ser resistente a la acidez gástrica, a la hidrólisis por enzimas digestivas y no absorberse en el intestino delgado; ser fermentado selectivamente por bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal y ser capaz de inducir efectos fisiológicos beneficiosos para la salud. Tras la ingestión de un alimento, se origina una serie de gases, tales como hidrógeno (H₂), anhídrido carbónico (CO₂) y metano (CH₄) que no tienen efectos negativos, con la excepción de producir flatulencia e hinchazón; y ácidos grasos de cadena corta (SCFA) -acetato, butirato y propionato, principalmente-, además de lactato, que son beneficiosos tanto para la microbiota intestinal (disminuyendo ligeramente el pH), como para las células intestinales, que necesitan estos SCFA para obtener energía. Ciertos componentes de la microbiota producen etanol, que es metabolizado rápidamente por otras bacterias intestinales y no ejerce ningún efecto en el hospedador. →

De entre todos los ingredientes alimentarios, los carbohidratos no digeribles (oligo- y polisacáridos) son los candidatos más importantes para ser considerados como prebióticos

Dentro de los oligosacáridos como prebióticos destaca la lactulosa por su sencillez y propiedades...

La lactulosa es resistente a las enzimas digestivas, de tal forma que no es hidrolizada, a diferencia de la lactosa, alcanzando el colon inalterada, donde es metabolizada selectivamente por las bifidobacterias y lactobacilos. Esta propiedad bifidogénica se conoce desde hace muchos años, siendo Petuely el primero en usar este carbohidrato como ingrediente en la elaboración de leches infantiles para favorecer el crecimiento de las bifidobacterias en lactantes. Las propiedades prebióticas de la lactulosa se han puesto de manifiesto cuando se ha añadido a alimentos como yogures, fórmulas infantiles, leche de soja, etc. Sin embargo, para utilizar la lactulosa como prebiótico hay que establecer la dosis adecuada, ya que una cantidad excesiva puede producir flatulencias y diarrea. Además, por todas las propiedades que presenta, la lactulosa se utiliza, no solo en nutrición, como prebiótico, sino también como medicamento para el tratamiento del estreñimiento crónico o de la encefalopatía portal hepática.

¿En qué fase de desarrollo están los nuevos oligosacáridos prebióticos?

En la actualidad, hay un creciente interés en la búsqueda y comercialización de nuevos oligosacáridos prebióticos con propiedades funcionales mejoradas. Algunos de ellos están disponibles comercialmente y ya se consideran, en cierta medida, prebióticos, a pesar de no haber suficientes evidencias científicas, mientras que otros están todavía en una fase inicial de estudio.

¿Qué importancia tiene la caracterización de los prebióticos?

La estructura de los carbohidratos prebióticos, es decir, la composición en monosacáridos, el tipo de enlace glicosídico y el peso molecular, ejerce una gran influencia en las propiedades que éstos pueden presentar. En la hoja de ruta que establece la FAO para evaluar y comprobar las propiedades de los prebióticos para su utilización en alimentos, indica que deben caracterizarse adecuadamente, además de considerar otros factores, tales como la procedencia (origen y fuente de obtención), la pureza y la composición química del prebiótico. Por ello, es necesario disponer de técnicas analíticas adecuadas que permitan aislar, identificar y caracterizar los carbohidratos prebióticos, facilitando de esta forma el estudio que permita relacionar la influencia de la estructura en la función de los mismos.

¿Cómo se evalúa ese efecto prebiótico?

Se ha desarrollado un gran número de modelos para evaluar la fermentación o biodegradabilidad intestinal de los prebióticos previamente caracterizados (origen, fuente, pureza composición química y estructura). En primer lugar, se realizan estudios in vitro para el escrutinio y

selección de sustratos con potencial prebiótico, que posteriormente serán validados en modelos animales. Para finalizar, el sustrato seleccionado con los modelos anteriores sería candidato para llevar a cabo los estudios de intervención en humanos que permitan evaluar su eficacia en el sitio de acción y demostrar científicamente su capacidad prebiótica. La FAO, en su hoja de ruta para la evaluación de las propiedades de prebióticos, también indica que debe realizarse una caracterización funcional del prebiótico mediante la utilización de diferentes modelos.

¿Qué beneficios para la salud ofrecen?

Algunos estudios sugieren que los prebióticos podrían ejercer efectos fisiológicos beneficiosos para la salud y el bienestar del organismo, en relación con su capacidad para modular la microbiota intestinal. Estos efectos pueden ser ejercidos, no sólo en el colon, sino también en todo el organismo, contribuyendo de esta forma a reducir el riesgo de padecer ciertas enfermedades intestinales o sistémicas. Entre los

Existen datos que apoyan el hecho de que la ingesta de prebióticos podría reducir el riesgo de padecer ciertas enfermedades intestinales, como el síndrome de intestino irritable (Irritable bowel syndrome)

efectos producidos en el colon, cabe mencionar que los prebióticos estimulan el crecimiento de bacterias fermentativas (bifidobacterias y lactobacilos) con efectos beneficiosos; generan SCFA que producen un descenso de pH, controlando el desarrollo de ciertas comunidades que pueden generar efectos perjudiciales, por ejemplo, algunas especies de *Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Clostridium*.

¿Qué efectos tienen los prebióticos en el caso de las enfermedades intestinales?

Existen datos que apoyan el hecho de que la ingesta de prebióticos podría reducir el riesgo de padecer ciertas enfermedades intestinales, como el síndrome de intestino irritable (Irritable bowel syndrome), y de enfermedades inflamatorias intestinales (Inflammatory bowel disease IBD) como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la pouchitis.



A la vista de las investigaciones, la posible protección que ejercen los prebióticos frente al cáncer de colon puede deberse a la producción de metabolitos como los SCFA

¿Pueden ser efectivos para disminuir el riesgo de padecer cáncer de colon?

También se ha especulado sobre la influencia que ejercen los carbohidratos prebióticos en la carcinogénesis. Diferentes estudios han puesto en evidencia la disminución del riesgo de padecer cáncer de colon; sin embargo, son necesarios más ensayos para confirmar estos datos. La secuencia de las fases involucradas en el desarrollo de este tipo de cáncer es muy compleja, y en su génesis están involucrados factores genéticos y ambientales. De los factores ambientales, la dieta parece jugar un papel fundamental. Así, varios estudios relacionan el consumo de dietas ricas en carne procesada o ingestas elevadas de alcohol con un incremento del riesgo, mientras que dietas ricas en fibra y leche lo reducen. A la vista de las investigaciones, la posible protección que ejercen los prebióticos frente al cáncer de colon puede deberse a la producción de metabolitos como los SCFA, especialmente butirato, en la fermentación por de la microbiota intestinal. El butirato está implicado en los mecanismos que controlan la apoptosis, la división y la proliferación celular.

¿Qué provoca el cambio en la microbiota y qué beneficios aportan los prebióticos en este sentido?

En países desarrollados se ha observado un aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas, en probable relación con un incremento de la protección de los niños frente a microorganismos (hipótesis de higiene excesiva), dando lugar a cambios en su microbiota, así como al aumento del uso y abuso de antibióticos. Diferentes estudios han puesto de manifiesto la relación existente entre microbiota colónica y desarrollo de alergias, especialmente en el eczema y la alergia a alimentos. Se ha comprobado que niños alérgicos presentan una microbiota con menores niveles de lactobacilos y bifidobacterias. Por ello, la ingesta de prebióticos podría disminuir el desarrollo de estas patologías, favoreciendo el crecimiento de estos microorganismos.

De cara al futuro, ¿en qué aspectos relacionados con los prebióticos se puede profundizar?

A nuestro entender, todavía queda un importante trabajo multidisciplinar que realizar, orientado a profundizar en aspectos como la mejora de los métodos de análisis y de detección para caracterizar correctamente los carbohidratos prebióticos, facilitando, de esta forma, la asignación de propiedades bioactivas y posible diseño de prebióticos de segunda generación con beneficios concretos de salud. También en la definición de biomarcadores para seleccionar los grupos microbianos beneficiosos para la salud, en función de la fermentación del prebiótico; ensayos de intervención en humanos bien diseñados, robustos y de buena calidad que permitan valorar el efecto del consumo de los prebióticos en la selectividad, incluyendo para ello un mayor número de grupos bacterianos. Los estudios mecanísticos utilizando biomarcadores objetivos podrían ser de gran utilidad. De igual forma, es necesario trabajar en el establecimiento de la ingesta diaria del prebiótico para desarrollar la actividad o las actividades atribuidas al mismo, así como en la monitorización de los posibles efectos adversos o secundarios a largo plazo del prebiótico ingerido. O en el estudio de nuevas aplicaciones de los prebióticos en la prevención y tratamiento de enfermedades como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 o las alteraciones inmunitarias (alergias, etc.), entre otras. ■

“Existe la posibilidad de intervenir en la dieta de los ancianos para mejorar la diversidad de la microbiota intestinal y, con ello, su salud”



COLLIN HILL

Biosciences Institute.
University College Cork.
Irlanda

El programa sobre Microbiología y Veterinaria se abrió con uno de los protagonistas indiscutibles del workshop, el profesor Collin Hill, una de las figuras más relevantes del panorama internacional en este ámbito, que pronunció las dos conferencias incluidas en esta sesión, moderada por Teresa Requena, del Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación, CIAL (CSIC-UAM) de Madrid. El profesor Hill centró la primera de sus intervenciones en la ‘Correlación entre la composición de la microbiota intestinal, la dieta y la salud en ancianos’. En el trabajo se profundiza en la idea del profesor Hill de que los ancianos que viven en residencias tienen una microbiota más pobre, probablemente debido a la alimentación –tienen menos hambre, una dieta menos variada...-, y esto tiene impacto en su microbiota y en su fragilidad, lo que incrementa el riesgo de enfermedad. En el estudio presentado en la jornada por este prestigioso investigador han participado también Marcus J. Claesson, Ian B. Jeffery, Susana Conde, Susan E. Power, Eibhlís M. O’Connor, Siobhán Cusack, Hugh M. B. Harris, Mairead Coakley, Bhuvanewari Lakshminarayanan, Orla O’Sullivan, Gerald F. Fitzgerald, Jennifer Deane, Michael O’Connor, Norma Harnedy, Kieran O’Connor, Denis O’Mahony y Douwe van Sinderen, así como Martina Wallace, Lorraine Brennan, Catherine Stanton, Julian R. Marchesi, Anthony P. Fitzgerald, Fergus Shanahan, R. Paul Ross y Paul W. O’Toole.

¿Cuál es la importancia de estudiar la asociación entre la microbiota intestinal y la salud en las personas mayores?

Los ancianos representan una proporción creciente de la población. En este grupo de edad se producen cambios en la composición de la microbiota y en su actividad: aumentan las tasas de infección, las enfermedades infecciosas, la fragilidad y el deterioro cognitivo. La disminución de diversidad en la microbiota en la tercera edad se asocia con peores resultados en los índices de salud. Durante estos cambios, aumenta la proporción de *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium* y anaerobios facultativos, mientras que se reduce la presencia de *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y ácidos grasos de cadena corta. Distintos estudios muestran la asociación entre estas alteraciones de la microbiota y los estados de diferentes enfermedades, tanto intestinales como extraintestinales. No obstante, existe la posibilidad de intervenir o modular la dieta en este grupo de edad para tratar de mejorar estos factores.

¿Cómo han investigado esa estrecha relación entre la dieta habitual de los ancianos y la composición de su microbiota intestinal?

Nuestro estudio analizó el microbioma fecal de 500 sujetos de más de 65 años en tres momentos diferentes: al comienzo de la investigación y después de tres y seis meses, y los midió de acuerdo con diferentes parámetros clínicos y de salud. En el estudio del metagenoma y metaboloma microbiano se busca identificar una correlación con los índices de salud. Los sujetos del estudio se obtuvieron de dos hospitales locales y se estratificaron, según su procedencia médica, entre pacientes hospitalarios de larga estancia, pacientes en rehabilitación de menos de seis semanas, pacientes de hospital de día, residentes en la comunidad, residentes en la comunidad con consumo de antibióticos, pacientes con resultado positivo para *Clostridium difficile* y pacientes con cáncer de colon. Además de las medidas antropométricas, el historial clínico y de medicación y su situación médica, se registró el uso de antibióticos y se completaron cuestionarios sobre alimentación para cada uno de los participantes. Además, se recurrió a un grupo control de adultos jóvenes sanos.



La disminución de diversidad en la microbiota en la tercera edad se asocia con peores resultados en los índices de salud

¿Encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos de estudio?

En la muestra se observaron altos niveles de obesidad, superiores al 20%, tanto en hombres como en mujeres, así como un estado nutricional normal. Los resultados del reflejan que la composición de la microbiota se ve alterada según la procedencia de los pacientes, de acuerdo con la estratificación de la muestra, así como la presencia de marcadores inflamatorios. También que existe una correlación entre la dieta y la microbiota y la procedencia de los pacientes.

¿Qué observaron al analizar las muestras?

El cultivo de heces de 266 sujetos reveló la presencia de 70.000 colonias con los indicadores *Lactobacillus bulgaricus* LMG 6901 y *Listeria innocua* DPC 3572, y se identificaron 55 bacterias productoras con producción antimicrobiana. Destaca la producción de Turicina CD, un nuevo antibiótico muy específico contra *Clostridium difficile*.

¿Qué demuestran los resultados obtenidos en la investigación?

Que la composición de la microbiota está asociada a la dieta habitual. Además, el paso de residir en la comunidad a formar parte del cuidado residencial se asocia con una alteración en la dieta, y las consiguientes alteraciones de la microbiota están correlacionadas con cambios en el estado de salud. Los datos apoyan la hipótesis de un eje salud-dieta-microbiota. Por otra parte, parece posible desarrollar terapias específicas a partir de la microbiota, por ejemplo, para reducir la carga de *C. difficile* en personas de la tercera edad. ■

Parece posible desarrollar terapias específicas a partir de la microbiota, por ejemplo, para reducir la carga de *C. difficile* en personas de la tercera edad

“El uso incorrecto del término ‘probiótico’ se ha convertido en un problema de grave consideración, y muchos productos explotan esta palabra sin cumplir con los criterios requeridos”



COLLIN HILL

Biosciences Institute.
University College Cork.
Irlanda

Tras una primera ronda de comunicaciones orales, y con Miguel Gueimonde (IPLA-CSIC) como moderador, la sesión sobre Microbiología y Veterinaria continuó con una nueva conferencia de Collin Hill, del Biosciences Institute-University College Cork (Irlanda). En esta ocasión, el prestigioso investigador expuso las conclusiones del consenso sobre la definición del concepto de prebiótico alcanzado por un panel de expertos convocados en 2013 por la ISAPP, la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos, cuyo resultado se publicó en junio de 2014 en la revista 'Nature'. El panel, liderado por el profesor Hill, reforzó la definición de probióticos formulada por la FAO/OMS en 2001, considerando que era relevante y que se adaptaba lo suficiente a las aplicaciones actuales y a las previstas para el futuro. Sin embargo, se aclararon algunas inconsistencias existentes para que las directrices tengan en cuenta los avances registrados en el campo de la ciencia y de sus aplicaciones. Los expertos determinaron que un uso más preciso del término “probiótico” resultará de utilidad para guiar a los profesionales médicos y a los consumidores a la hora de diferenciar los diversos productos existentes en el mercado.

¿Por qué se consideró necesario revisar una definición ampliamente aceptada de probiótico, como es la acuñada por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Mundial de la Salud (FAO/OMS)?

En 2001, un grupo de Consulta de Expertos formado por científicos internacionales que trabajaban en nombre de la FAO y la OMS se reunió para debatir acerca del campo emergente de los probióticos. Uno de los resultados fue una renovación de la definición de probióticos como “microorganismos vivos que, tras administrarse en cantidades adecuadas, confieren a su huésped un beneficio para su salud”. Desde ese momento, esta definición ha sido la versión más ampliamente adoptada y aceptada en el mundo. Un año después, un grupo de trabajo de la FAO/OMS publicó unas directrices para ayudar a la interpretación del documento original. Desde la publicación de dicho informe, PubMed ha indexado más de 8.000 artículos de investigación adicional que emplean el término probiótico. Lo cierto es que las evidencias científicas y clínicas han avanzado a gran velocidad, así como el desarrollo de una gran variedad de productos probióticos robustos. Desgraciadamente, el uso incorrecto del término también se ha convertido en un problema de grave consideración, y muchos productos explotan esta palabra sin cumplir con los criterios requeridos. Al mismo tiempo, los productos probióticos han sido el centro de la atención legítima de las autoridades reguladoras, que pretenden proteger

a los consumidores de falsas aseveraciones. En este contexto, ha llegado el momento de revisar el concepto de lo que puede definirse como probiótico, considerar definiciones adecuadas y ofrecer directrices útiles para todas las partes interesadas.

¿Qué se tuvo en cuenta a la hora de constituir el panel de expertos encargado de examinar la definición de probiótico?

La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) organizó una reunión de expertos clínicos y científicos especializados en gastroenterología, pediatría, medicina familiar, microbiota intestinal, microbiología de las bacterias probióticas, genética microbiana, inmunología y bromatología. Entre los participantes se encontraban miembros del panel de expertos original de la FAO/OMS, miembros del Grupo de Trabajo de la FAO/OMS y otros especialistas reconocidos internacionalmente. En conjunto, se trataron diferentes cuestiones fundamentales y generaron y aprobaron los resultados que aquí se resumen. →

¿Con qué objetivo se planteó el nuevo consenso?

Con el de ofrecer a todos los agentes interesados en el campo de la probiótica -incluidos consumidores, investigadores, profesionales sanitarios, industria y legisladores- directrices más claras para la definición y uso de los probióticos, porque, en nuestra opinión, son intervenciones potencialmente importantes para la mejora de la salud y el bienestar. En este sentido, utilizamos aquí el término “marco probiótico” para referirnos a todos los aspectos relevantes del campo de la probiótica, incluidos la investigación científica y clínica; la participación regulatoria en materia de seguridad, las afirmaciones sobre beneficios para la salud e investigación; las actividades industriales entre las que se incluye la producción, comercialización, publicidad sobre productos y ventas; y la comunicación con el consumidor. Además, en el consenso proponemos una serie de estándares de referencia para diferenciar los distintos productos probióticos basados en distintos niveles de evidencias científicas.

¿Y cuáles son las principales recomendaciones del consenso en el campo de la probiótica?

En primer lugar, mantener la definición de la FAO y la OMS de los probióticos, con una pequeña corrección gramatical presente en el original en inglés y que ya está solventada en las traducciones a otros idiomas. Se consideró que la definición es relevante y se adaptaba lo suficiente a las aplicaciones actuales y a las previstas para el futuro. Además, las inconsistencias entre el Informe de Consulta a Expertos y las directrices de la FAO/OMS quedaron aclaradas para que tuvieran en cuenta los avances registrados en el campo de la ciencia y de sus aplicaciones. En segundo lugar, se recomienda incluir en el marco de la definición de probióticos aquellas especies microbianas que han demostrado otorgar beneficios a la salud en estudios realizados bajo unas condiciones de control adecuadas, y también exigir que se justifique debidamente cualquier afirmación que vaya más allá de “contiene probióticos”. En cuarto lugar, mantener fuera del marco de los probióticos los cultivos vivos, que tradicionalmente se asocian con alimentos fermentados, para los que no exista evidencia alguna de beneficios para la salud, al igual que los trasplantes fecales e indefinidos de microbiota. Por último, se acordó considerar como probióticos aquellos nuevos comensales y consorcios que consten de cepas definidas a partir de muestras humanas, con evidencias adecuadas acerca de su seguridad y su eficacia.

Realizan aclaraciones específicas sobre determinados microorganismos y productos que deben permanecer fuera del marco de los probióticos. ¿Por qué?

El panel acordó que la definición de probiótico propuesta por la FAO/OMS en 2001 es lo suficientemente amplia como para permitir que se desarrolle una amplia variedad de productos, y también lo suficientemente específica como para imponer algunos requisitos esenciales. El desarrollo de subproductos metabólicos, microorganismos muertos u otros productos no-viables basados en los microbios tiene un indudable potencial. Sin embargo, estas iniciativas no se enmarcan en el constructo de los probióticos. Existe una notable confusión acerca de la regulación de los probióticos, en muchos casos porque los reguladores están tratando de implementar esquemas inicialmente diseñados para facilitar el desarrollo farmacéutico sobre alimentos y suplementos probióticos. Coincidimos con un informe publicado en el año 2013 en que es necesario aplicar ciertos cambios acerca de cómo los reguladores se enfrentan a los probióticos en jurisdicciones como los Estados Unidos o Europa. El panel también reconoce que es necesario ofrecer pruebas sólidas acerca de los beneficios asociados a cepas específicas. Esta postura es similar al sistema de categorías que se propuso en un primer momento en el año 2012, y que ahora se describe claramente para todas las partes interesadas.

¿En qué medida esta revisión sobre el alcance y el uso del concepto de probiótico mejorará la investigación y la utilización de probióticos?

El campo de los probióticos ha avanzado de forma considerable en los últimos años, espoleada por el progreso global a la hora de comprender la función de la microbiota humana en la salud y las enfermedades, así como por la necesidad de definir estrategias eficaces para forjar una microbiota más sana. Los estudios de intervención debidamente controlados, las revisiones sistemáticas y los meta-análisis ofrecen pruebas convincentes acerca de los beneficios de los probióticos, incluidos aquellos con valiosas consecuencias para la salud pública. Aclarar el alcance y uso adecuados del término probiótico es importante para que todos los agentes interesados en este campo compartan una misma visión acerca de los probióticos que sea, además, coherente con la investigación actual. Esta aclaración facilitará los futuros avances en la investigación sobre probióticos y garantizará que sus beneficios se comuniquen debidamente a consumidores y pacientes. ■

“La producción excesiva de gas y el dolor abdominal se correlaciona con varias especies bacterianas”



MARTA POZUELO

Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona

Esta especialista, del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) de Barcelona, fue la encargada de abrir la primera de las comunicaciones orales de la sesión de Microbiología y Veterinaria, en su caso, titulada “Síntomas y cambios en la colonización microbiana intestinal en pacientes con síndrome del intestino irritable”. Entre los firmantes figuran Suchita Panda y Alba Santiago, también del d'Hebron Institut de Recerca (VHIR); Sara Méndez y Anna Accarino, de la Unidad de Digestivo del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona; y Francisco Guamer, Fernando Azpiroz y Chaysavanh Manichanh, todos ellos del Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd, del Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

¿Por qué surge esta investigación centrada en el síndrome de intestino irritable?

Dada la gran heterogeneidad clínica del síndrome de intestino irritable (IBS) y los múltiples factores que afectan el microbioma intestinal, aunque se han identificado cambios en el perfil microbiano de estos pacientes, no existe un patrón consistente entre los distintos estudios. Nuestro objetivo ha sido abordar una cohorte amplia de pacientes y controles para detectar marcadores microbianos asociados a la expresión sintomática y subtipo de IBS.

¿En qué ha consistido el estudio?

Se han analizado más de 20 millones de secuencias de 16S rRNA, generadas de un total de 290 muestras de heces, que fueron obtenidas de 113 pacientes con IBS y 66 controles sanos.

Tras el análisis de las muestras, ¿cuáles fueron los principales resultados?

La caída de diversidad microbiana característica de los pacientes con IBS incluye la pérdida de algunos grupos poco abundantes del filo *Firmicutes* y del dominio *Archaeobacteria*. Cuatro grupos microbianos discriminan IBS-A e IBS-D de IBS-C y sujetos sanos. La producción excesiva de gas y el dolor abdominal se correlaciona con varias especies bacterianas. Los niveles de *Barnesiellaceae*, que es más abundante en mujeres sanas que en hombres sanos, se correlacionan significativamente con los índices de dolor abdominal. Por último, los pacientes con IBS tratados con inhibidores de la bomba de protones presentan una mayor abundancia relativa de *Haemophilus*.

¿Se he llegado a alguna clasificación del microbioma intestinal?

La caracterización espectral del microbioma intestinal de pacientes con IBS ha identificado posibles firmas microbianas asociadas a género, síntomas, subtipos de IBS, y uso de medicamentos. ■

“La internalización de las OMVs a células epiteliales tiene lugar mediante endocitosis mediada por clatrina”



MARÍA ALEXANDRA CAÑAS PACHECO

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona

La ‘Internalización de vesículas de membrana externa de cepas probióticas y comensales en células de epitelio intestinal’ centró la segunda comunicación oral presentada dentro de la sesión de Microbiología y Veterinaria. María Alexandra Cañas Pacheco, del Departamento de Bioquímica Molecular de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Barcelona fue la encargada de exponer los datos más relevantes de un trabajo firmado también por J. Badia, R. Giménez y L. Baldomà, de su mismo departamento.

¿Qué papel desempeñan las vesículas de membrana externa?

Las vesículas de membrana externa (OMVs) son producidas por todas las bacterias Gram negativas como mecanismos de transporte y liberación de moléculas, permitiendo interacción a distancia de la bacteria con el entorno y con las células huésped, evitando el riesgo del contacto intercelular directo. Se han propuesto varios mecanismos para la interacción y entrada de las OMVs a la células huésped: (i) fusión con la membrana plasmática de la célula huésped, (ii) internalización mediada por endocitosis.

¿Cómo se ha realizado el trabajo?

En este estudio se han realizado ensayos de internalización de OMVs de la cepa probiótica *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) y la cepa comensal EcoR12 marcadas con la sonda fluorescente Rhodamine-18 en células de epitelio intestinal HT-29 incubadas hasta 3 horas a 37 °C o 4 °C.

¿Qué resultados arrojaron los análisis?

Los ensayos se realizaron también en presencia de inhibidores de las vías de internalización, filipina (vía lipid rafts) y clorpromazina (vía clatrina). Tras la incubación, las células fueron marcadas con WGA (marcador de membrana) y DAPI (marcador de núcleo). Usando microscopía confocal de fluorescencia, observamos que las vesículas de EcN y EcoR12 son internalizadas por la célula huésped y se acumulan a nivel citoplasmático, siendo éste un proceso dependiente de temperatura y sensible a clorpromazina, pero no a filipina. Esto sugiere que la internalización de las OMVs a células epiteliales tiene lugar mediante endocitosis mediada por clatrina.

¿Cómo se confirmó esa internalización de las OMVs?

Estos resultados fueron confirmados por cuantificación de la fluorescencia emitida en células HT-29 o en células HT-29-Mtx (productoras de mucina) incubadas con OMVs marcadas con R-18 usando el equipo Modulus™ Microplate Fluorometer. ■

“La cepa *ropy* es capaz de producir una disminución del índice de actividad de la enfermedad”



CLAUDIO HIDALGO

Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Villaviciosa. Asturias

El investigador del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), Claudio Hidalgo, dio a conocer una comunicación oral titulada ‘Papel de los exopolisacáridos producidos por *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* en las interacciones bacteria-hospedador, dentro de la sesión ‘Microbiología y Veterinaria’. En el trabajo también han intervenido P. López y A. Suárez, del área de Inmunología del Departamento de Biología funcional, en la Universidad de Oviedo; E. Varela del Departamento de Gastroenterología del Instituto de Recerca Vall d’Hebron de Barcelona; F. Algieri y A. Rodríguez-Nogales, del Departamento de Farmacología, Universidad de Granada; M. Antolín y F. Gálvez, del Departamento de Gastroenterología, Instituto de Recerca Vall d’Hebron de Barcelona y A. Margolles y P. Ruas-Madiedo, del Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC).

¿Qué papel juegan los exopolisacáridos (EPS)?

Los exopolisacáridos (EPS) bacterianos son polímeros de naturaleza glicosídica que se encuentran rodeando la bacteria o unidos débilmente formando una matriz en el exterior. Estos polímeros confieren una ventaja adaptativa a la bacteria en el tracto gastrointestinal (TGI).

¿Y en bifidobacterias?

En bifidobacterias, se ha demostrado que las cepas productoras de EPS pueden modificar el perfil de la microbiota, ejercer un papel protector frente a patógenos y sustancias tóxicas y modular la respuesta del sistema inmune.

¿Qué se pretendía con esta investigación?

En nuestro grupo hemos obtenido un modelo de cepas isogénicas de *B. animalis subsp. lactis* productoras de distinto EPS (mucoide y *ropy*), que nos ha permitido estudiar la relevancia fisiológica que tienen estos polímeros. Hemos demostrado que la cepa productora de un EPS de alto peso molecular (HMW-EPS, 106 Da), responsable del fenotipo *ropy*, tiene mayor adhesión a la línea celular intestinal HT29 y sobrevive mejor a las condiciones del TGI simulado que la cepa mucoide.

¿En qué ha consistido la intervención in vivo?

Además, los co-cultivos in vitro de las cepas con PBMCs humanos y los co-cultivos ex vivo con tejido de colon humano mostraron un efecto anti-inflamatorio, para la cepa *ropy* productora del HMW-EPS. En vista de estos esperanzadores resultados, hemos llevado a cabo una intervención in vivo empleando un modelo murino con colitis inducida.

¿Qué destacan de los primeros resultados?

Los resultados preliminares muestran que nuevas cepas de *B. animalis subsp. lactis* son capaces de sobrevivir a las condiciones del TGI y la cepa *ropy* es capaz de producir una disminución del índice de actividad de la enfermedad. Actualmente estamos analizando los parámetros inmunes y la expresión génica para estudiar la posible relación de la cepa *ropy* con la disminución en la severidad de la enfermedad. ■

“La ingesta de isoflavonas produce efectos poco caracterizados en las poblaciones microbianas intestinales”



SUSANA DELGADO

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

El trabajo presentado en la sesión por Susana Delgado, del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), lleva por título ‘Estudio de la evolución de la microbiota fecal durante la ingesta de isoflavonas de soja mediante metagenómica filogenética’. La también lleva la firma de Lucía Guadamuro, Ana Belén Flórez y Baltasar Mayo, también del Departamento de Microbiología y Bioquímica del IPLA-CSIC; M. Andrea Azcárate-Peril, del Department of Cell Biology and Physiology and Microbiome Core Facility, School of Medicine, University of North Carolina (UNC), y Pedro Belda-Ferre, del Laboratorio del Microbioma Oral del Centro Superior en Salud Pública (FISABIO-CSISP), en Valencia.

¿Qué utilidad tienen las isoflavonas?

Las isoflavonas de la soja se emplean en el tratamiento de los síntomas de la menopausia debido a su actividad estrogénica. Sin embargo, la ingesta de estos compuestos produce efectos poco caracterizados en las poblaciones microbianas intestinales. Algunos microorganismos intestinales están relacionados con el metabolismo de estas sustancias y podrían mediar en sus efectos beneficiosos.

¿En qué se ha centrado este estudio?

En este trabajo se han estudiado los cambios en la microbiota fecal de una mujer menopáusica productora de equol en tratamiento con isoflavonas durante seis meses mediante pirosecuenciación de amplicones del ADNr 16S bacteriano. Para distinguir las poblaciones viables de las muertas, las muestras fecales se trataron o no con monoazida de etidio (EMA).

¿Qué cifras se desprenden del trabajo?

Se obtuvieron alrededor de 3.700 secuencias de calidad por muestra que, tras su agrupamiento al 95% de identidad, correspondieron con alrededor de 500 unidades taxonómicas operacionales (OTUs). Tras la asignación taxonómica, se comprobó que mientras que el género *Bifidobacterium* disminuyó drásticamente, otros géneros bacterianos se incrementaron significativamente durante el tratamiento, ya desde el primer mes, como *Ruminococcus*, *Blautia*, *Faecalibacterium* y *Coproccoccus*. Entre ellos destacan los pertenecientes a la familia *Coriobacteriaceae* (*Eggerthella*, *Collinsella*), relacionada con el metabolismo de las isoflavonas.

¿Qué destacaría de los resultados?

Con el empleo de EMA, la diversidad bacteriana, determinada mediante estimadores no paramétricos (ACE, Chao1), se redujo hasta unas 200 OTUs por muestra, y los cambios en algunos de estos grupos microbianos no fueron tan notables. Esto sugiere que muy posiblemente estos tipos bacterianos se encuentran en estados poco viables, lo que dificultará su aislamiento en cultivo y su propagación in vitro. ■

“El (1-3)- β -D-glucano sustituido en posición O-2 podría tener un efecto beneficioso en individuos inmunodeprimidos y en pacientes afectados por la Enfermedad de Crohn”

SARA NOTARARIGO

Centro de Investigaciones
Biológicas (CIB-CSIC), Madrid

El trabajo presentado por Sara Notararigo, del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC) de Madrid, llevaba por título ‘Estudio de los efectos inmunomoduladores del(1-3)- β -D-glucano sustituido en posición O-2 en modelos in vitro y ex vivo’, una investigación que ha compartido con María Antolín, Encarnación Varela y Francisco Guarner, integrantes del Vall d’Hebron Institut de Recerca, del Departamento de Fisiología i Fisiopatologia Digestiva (Barcelona), así como con Ángel Corbí y Paloma López, también del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC), del Departamento de Microbiología Molecular y Biología de las Infecciones, en Madrid.

¿Qué interés despiertan los β -glucanos?

Los β -glucanos son polisacáridos aislados de cereales, de hongos y de bacterias, y tienen un creciente interés en el desarrollo de alimentos funcionales, ya que se ha demostrado su eficacia en la reducción de los niveles del colesterol sérico, su efecto como anticancerígenos, antioxidantes e inmunomoduladores.

¿En qué se ha centrado el estudio?

Hemos demostrado previamente que el (1-3)- β -D-glucano sustituido en posición O-2 producido por bacterias lácticas es capaz de inmunomodular macrófagos humanos in vitro. Para caracterizar la funcionalidad de dicho β -D-glucano, se ha estudiado su efecto en macrófagos y en modelos in vitro y ex vivo de mucosa intestinal inflamada. Se ha valorado el nivel de 43 proteínas fosforiladas en macrófagos tratados con el polisacárido o con lipopolisacárido (LPS) de *Escherichia coli* como control de activación positivo.

¿Y cuáles fueron los resultados con el polisacárido y con LPS?

El primero activó la vía PI3K/mTOR y la fosforilación de proteínas Src, mientras que LPS activó las vías de la MAPK y p38. Se han evaluado 84 genes involucrados en las vías de señalización del NFkB utilizando el kit NFkB Signaling Pathway PCR Array Qiagen, en modelo ex vivo, y se detectó regulación diferencial de la expresión de 14 genes por el β -D-glucano. Finalmente, la valoración en el modelo in vitro de los niveles de citoquinas pro- y anti-inflamatorias (TNF- β , IL-8, e IL-10) y los niveles de expresión de sus genes reveló un efecto anti-inflamatorio del β -D-glucano tras seis horas de tratamiento.

¿A qué pacientes podrían beneficiar los resultados?

Estos resultados sugieren que el (1-3)- β -D-glucano sustituido en posición O-2 podría tener un efecto beneficioso en individuos inmunodeprimidos y en pacientes afectados por la Enfermedad de Crohn. ■

“En la microbiota intestinal existen especies bacterianas que interaccionan de forma beneficiosa con el intestino humano”



GASPAR PÉREZ MARTÍNEZ

Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (IATA-CSIC). Valencia

Dentro de la sesión de Microbiología y Veterinaria, el investigador Gaspar Pérez Martínez, del Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (IATA-CSIC), de Valencia, dio a conocer su trabajo sobre 'Participación de proteínas bacterianas multifuncionales en la regulación de la inflamación de las células epiteliales'. Este estudio lo ha compartido junto a sus compañeros Christine Bäuerl, José María Coll, M. Carmen Collado, Jesús Rodríguez Díaz y Vicente Monedero.

¿Por qué han querido estudiar la microbiota intestinal?

En la microbiota intestinal existen especies bacterianas que interaccionan de forma beneficiosa con el intestino humano, desarrollando mecanismos de comunicación molecular con la mucosa intestinal. Hemos clonado y purificado varias proteínas de *Lactobacillus casei* BL23.

¿Qué se buscaba con esa clonación?

Las autolisinas p40 y p75, responsables de la actividad antiapoptótica de *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus casei*, y que poseen gran capacidad de adhesión a cultivos de células epiteliales. Ambas proteínas poseen diferente patrón antiinflamatorio cuando se ensayó la expresión de quimioquinas proinflamatorias (I-TAC, IP10, IL-8, CCL20, CXCL6) en células HT29. Por otro lado, se comprobó la capacidad de unión a fibronectina, fibrinógeno, colágeno y mucina de p40, p75, y de diversas proteínas seleccionadas por su capacidad de adhesión a colágeno y fibronectina, como la proteína de unión a fibronectina (FbpA), gliceraldehído-3P deshidrogenasa (GAPDH) y enolasa (Eno), mediante un biosensor de plasmón de superficie (Biacore T100).

¿Y qué destacaría de los resultados?

Sólo la FbpA mostró gran capacidad de unión a fibronectina y las otras matrices; no obstante, el resto de las proteínas seleccionadas mostraron valores altos del componente de resolución del complejo (Kd), lo que hace la unión muy estable en el tiempo.

¿Y del efecto proinflamatorio?

Se analizó la actividad antiinflamatoria de todas las proteínas purificadas en un sistema de células transfectadas con el vector pNIFTY, que aporta a los cultivos un gen trazador que se expresa a partir de un promotor regulado por NF-κB. Se observó efecto proinflamatorio de p40 y p75, y antiinflamatorio para Eno y GAPDH. ■

“La utilidad de esta biblioteca para la realización de estudios fenotípicos quedó confirmada mediante la identificación y el análisis de mutantes”



LORENA RUIZ GARCÍA

School of Microbiology & Alimentary Pharmabiotic Centre. Cork. Irlanda

La investigadora Lorena Ruiz García, de la School of Microbiology & Alimentary Pharmabiotic Centre, en Cork, Irlanda, dio a conocer su trabajo titulado ‘Transposon mutagenesis in *Bifidobacterium breve*: construction and characterization of a Tn5 transposon mutant library in *Bifidobacterium breve* UCC2003’, de la sesión ‘Microbiología y Veterinaria’. En este estudio también han participado sus compañeros de departamento Mary O’Connell-Motherway, Noreen Lanigany Douwe van Sinderen.

¿Qué papel desempeñan las bifidobacterias?

Se afirma comúnmente que las bifidobacterias contribuyen de forma positiva a la salud humana mediante una serie de actividades beneficiosas o probióticas entre las que se incluye la mejora de los desórdenes gastrointestinales y metabólicos. En consecuencia, este grupo concreto de comensales gastrointestinales ha sido objeto de una creciente atención industrial y científica en los últimos años.

¿Y qué pasa con los mecanismos moleculares?

Todavía se desconoce la mayor parte de mecanismos moleculares que subyacen a estos mecanismos probióticos, debido principalmente al pobre desarrollo de las herramientas moleculares para las bifidobacterias, que ha dado lugar a que muchas cepas carezcan de la necesaria accesibilidad genética.

¿Qué avances se han conseguido al respecto hasta ahora?

De hecho, las eficiencias de transformación de las bifidobacterias son, por lo general, demasiado bajas, y solo se ha logrado provocar mutaciones dirigidas basadas en la recombinación homóloga en algunas cepas.

Y este estudio, ¿qué se buscaba?

En este trabajo describimos la generación de mutantes por inserción del transposón en dos cepas bifidobacterianas, *B. breve* UCC2003 y *B. breve* NCFB2258. También describimos la creación de la primera biblioteca de mutaciones de transposón en una cepa bifidobacteriana, con *B. breve* UCC2003 y una estrategia basada en el transposón Tn-5.

¿Qué utilidad pueden tener los resultados obtenidos?

Se observó que esta colección de mutantes se componía de clones que contenían inserciones únicas de transposones que parecen encontrarse distribuidas de forma aleatoria a lo largo del genoma. La utilidad de esta biblioteca para la realización de estudios fenotípicos quedó confirmada mediante la identificación y el análisis de mutantes que presentaban defectos en sus rasgos de metabolismo de los carbohidratos. Asimismo, se discutirán otras aplicaciones de este tipo de muestra de mutantes. ■

“La presencia de EPS producidos por bifidobacterias causa modificaciones en el metabolismo energético y proteico de *Ba. fragilis*”



DAVID RÍOS-COVIÁN

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

Desde el Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), David Ríos-Covián presentó un trabajo centrado en el ‘Análisis proteómico de las interacciones de exopolisacáridos aislados de bifidobacterias con *Bacteroides fragilis*’ dentro de la sesión de Microbiología y Veterinaria. Junto a Ríos-Covián han firmado este trabajo Noelia Martínez, Nuria Salazar, Miguel Gueimonde y Clara G. de los Reyes Gavilán, todos ellos del Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos, en el Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC).

¿Qué porcentaje de la microbiota intestinal representa el género *Bifidobacterium*?

El género *Bacteroides* constituye hasta un 25% de la microbiota intestinal de adultos, mientras que el género *Bifidobacterium* representa un 3%. Algunos microorganismos son capaces de producir carbohidratos complejos, exopolisacáridos (EPS), cuya función no está completamente elucidada.

¿Qué se sabía hasta ahora de los exopolisacáridos (EPS)?

En estudios previos observamos que algunos EPS producidos por bifidobacterias tienen la capacidad de modular la microbiota intestinal humana en cultivos fecales. Sabemos también que el patrón de comportamiento de *Bacteroides* durante la fermentación de estos EPS es dependiente del EPS utilizado y diferente a lo que ocurre con glucosa.

¿Qué se ha buscado con este trabajo?

El objetivo de este trabajo fue profundizar en las interacciones moleculares de la cepa *Bacteroides fragilis* DSMZ2151 con EPS aislados de las cepas *B. longum* IPLA E44 y *Bifidobacterium animalis* IPLA R1 mediante una aproximación proteómica. Para ello, se realizaron geles de proteínas mediante la técnica 2D-DIGE comparando los proteomas de *Ba. fragilis* obtenidos en presencia de EPS o glucosa como fuentes de carbono.

¿Qué han aportado las técnicas empleadas?

Las proteínas que mostraron diferencias significativas de producción fueron identificadas por huella peptídica mediante MALDI-TOF. Se observó una sobreproducción en el enzima metilmalonil-CoAmutasa, implicado en la síntesis de ácido propiónico en presencia de EPS. Además, se obtuvo una mayor producción de proteínas de membrana, del enzima α -glucosidasa y una inhibición en la producción de enzimas relacionados con el metabolismo y la biosíntesis de aminoácidos.

¿Y cuáles fueron principales resultados del estudio?

Algunos de los resultados obtenidos fueron corroborados mediante qPCR y cromatografía, e indican que la presencia de EPS producidos por bifidobacterias causa modificaciones en el metabolismo energético y proteico de *Bacteroides fragilis*. ■

“Este trabajo proporciona un protocolo sencillo para la separación de microbiota fecal del resto de materia fecal”



ARANCHA HEVIA GONZÁLEZ

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA), Villaviciosa. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

La responsable de dar a conocer el estudio sobre la ‘Aplicación de gradientes de densidad en el aislamiento de microbiota fecal’ fue la investigadora Arancha Hevia González, del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), dentro de la sesión de ‘Microbiología y Veterinaria’. En este trabajo también han colaborado Abelardo Margolles, también del Instituto de Productos Lácteos de Asturias, y Borja Sánchez, del Grupo de Nutrición y Bromatología del Departamento de Química Analítica y Alimentaria de la Facultad de Ciencia y Tecnología de la Alimentación (Universidad de Vigo).

¿Qué se ha querido mostrar con este trabajo?

Que la separación de microorganismos del resto de matriz fecal presente en las heces mediante el uso de gradientes de densidad con resina Nycodenz® no afecta globalmente al perfil de microbiota del donante, comparado con la muestra sin tratar.

¿Qué tipo de muestras se recogieron y cómo se procesaron?

Se obtuvieron muestras fecales de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y donantes sanos. La microbiota se separó del resto del material fecal en un solo paso de centrifugación a través del gradiente de densidad, se extrajo el ADN y se utilizó un método optimizado de análisis basado en la amplificación parcial del gen del 16S rRNA para determinar el perfil microbiano

¿Cuáles fueron las primeras evidencias?

La comparación de estos perfiles evidenció una ausencia de efecto de la extracción en gradiente sobre los grupos bacterianos mayoritarios.

¿Y cuál fue el comportamiento de los perfiles microbianos?

Complementariamente, los perfiles microbianos se agruparon usando diferentes métodos de ordenación y reducción dimensional y se calcularon las matrices de similitud entre muestras. Como regla general, se observó un agrupamiento entre sí de las muestras aisladas y no aisladas, lo que sugiere que las comunidades microbianas aisladas utilizando gradientes de Nycodenz® son representativas de aquellas presentes en las heces de origen.

¿Qué utilidad tiene este estudio?

En resumen, este trabajo proporciona un protocolo sencillo para la separación de microbiota fecal del resto de materia fecal. ■

“El aprovechamiento de subproductos de la industria agroalimentaria se ha convertido en una actividad de gran importancia económica”



MARTA CORZO MARTÍNEZ

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

Las comunicaciones orales continuaron con la intervención de Marta Corzo Martínez, investigadora del Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL) de Madrid (CSIC-UAM), quien presentó un estudio titulado ‘Aprovechamiento de subproductos de la industria láctea y de soja para la obtención de oligosacáridos prebióticos’ en la sesión de ‘Microbiología y Veterinaria. Junto a Corzo Martínez, han participado en la investigación sus compañeros Gema García-Campos, Alice Luscher, Blanca de las Rivas, Rosario Muñoz, Antonia Montilla y F. Javier Moreno, todos del CIAL (CSIC-UAM).

¿Qué importancia tienen los subproductos de la industria agroalimentaria?

Su aprovechamiento se ha convertido en los últimos años en una actividad de gran importancia económica. Dos de los subproductos más abundantes son el suero de quesería (SQ) y el suero de tofu (ST).

¿Qué diferencias hay entre el suero de quesería y el suero de tofu?

El SQ, rico en lactosa, ha sido previamente utilizado para la síntesis enzimática de galacto- y glucooligosacáridos potencialmente prebióticos. Sin embargo, el ST, fuente de sacarosa y a-galactósidos, no se ha empleado hasta ahora para este fin. Por ello, podría resultar interesante el desarrollo de una nueva vía de revalorización del ST, consistente en su utilización como sustrato único o en presencia de SQ para la síntesis de derivados fructosilados (DF) potencialmente prebióticos, incluyendo FOS o lactosacarosa, con efecto prebiótico científicamente reconocido.

¿Qué se perseguía con este trabajo?

El objetivo ha sido la obtención eficiente de lactosacarosa a partir de SQ:ST, y derivados fructosilados a partir de ST, mediante transfructosilación enzimática. La síntesis de lactosacarosa se llevó a cabo en presencia de la levansacarasa SacB de *Bacillus subtilis* CECT 39 a 37 °C y pH6, durante 180 minutos.

Y de los resultados, ¿qué destaca?

Para la síntesis de DF se empleó el preparado enzimático Pectinex Ultra SP-L de *Aspergillus aculeatus* (60 °C, pH 5,5 y 24 horas). Ambas reacciones, monitorizadas por LC-RID, dieron lugar a altos rendimientos y a una elevada producción de DF y lactosacarosa tras un tiempo reducido.

¿Qué se ha conseguido, por tanto?

En conclusión, se ha desarrollado una alternativa novedosa, sostenible y eficaz de revalorización del ST y SQ mediante la síntesis enzimática de lactosacarosa y DF, con alto valor añadido. ■

“La sustitución total de la harina de pescado tuvo un impacto importante en el perfil de la microbiota”



GASPAR PÉREZ MARTÍNEZ

Instituto de Agroquímica y Tecnológica de los Alimentos (IATA-CSIC) de Valencia

Desde el Instituto de Agroquímica y Tecnológica de los Alimentos (IATA-CSIC), Gaspar Pérez Martínez detalló uno de sus trabajos, titulado ‘Impact of fishmeal replacement in diets for gilthead seabream (*Sparus aurata*) on gastrointestinal microbiota by pyrosequencing the 16S rRNA gene’, dentro de la sesión ‘Microbiología y Veterinaria’. Junto a Pérez Martínez han firmado este trabajo M. C. Collado, del Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos, de la Agencia Estatal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC), en Valencia, y G. Estruch, D. S. Peñaranda, A. Tomás Vidal, M. Jover Cerdá y S. Martínez-Llorens, del Grupo de Acuicultura y Biodiversidad del Instituto de Ciencia y Tecnología Animal (ICTA), de la Universitat Politècnica de València.

¿Qué antecedentes tiene el hecho de reemplazar la harina de pescado en acuicultura?

Se han llevado a cabo grandes esfuerzos de investigación para reemplazar la harina de pescado en acuicultura para mantener la rentabilidad de la producción de pescado. Se ha estudiado la microbiota gastrointestinal en la dorada (*Sparus aurata*) para comprender el efecto de una sustitución total de harina de pescado por alimentación de origen vegetal.

¿Cómo se desarrolló la investigación?

Se tuvieron en cuenta los índices de crecimiento, supervivencia y utilización de nutrientes, y se analizó la composición microbiana del estómago, el intestino proximal, intestino medio e intestino distal mediante secuenciación de alto rendimiento del ADNr 16S, así como los perfiles microbianos del agua recirculante.

¿Qué descubrieron con los análisis?

Descubrimos que en el estómago el filo dominante era *Proteobacteria*, seguido por *Firmicutes* y *Actinobacteria*, mientras que *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Firmicutes* eran predominantes en el intestino. La composición microbiana del sistema de agua recirculante era radicalmente diferente del que presentaba el tracto gastrointestinal de la dorada.

¿Y qué impacto tuvo la sustitución de la harina de pescado?

La sustitución total de la harina de pescado tuvo un impacto importante en el perfil de la microbiota: la microbiota de peces alimentados con una dieta de harina de pescado era más homogénea a lo largo del intestino; los peces alimentados con la mezcla de alimentos vegetales presentaban una elevada proporción de cloroplastos y mitocondrias de ingredientes alimentarios vegetales en el estómago; y *Streptococcus* (p: 0,006) y *Photobacterium* (p: 0,032) eran los elementos predominantes en la dieta con harina de pescado y con alimentos vegetales, respectivamente.

¿Qué destacaría de las conclusiones?

Ambas dietas ofrecieron resultados muy diferentes en el intestino distal, tal y como muestra el Análisis de Componentes Principales, lo que apoya la hipótesis de la asociación de algunos consorcios bacterianos específicos con la dieta. No se observaron diferencias en cuanto al crecimiento y los parámetros nutritivos. Sin embargo, sí se constató un efecto negativo de la alimentación vegetal sobre la tasa de supervivencia.

¿Y de cara a futuros estudios?

Estudios posteriores tratarán de modular la microbiota asociada al tracto gastrointestinal de la dorada alimentadas con dietas vegetales y probióticos o prebióticos en un intento por reducir la mortalidad. ■

“La adición de ‘*L. pentosus*’ LB-31 en la dieta de los pollos produce una respuesta de tipo probiótico en algunos indicadores fisiológicos”



TANIA PÉREZ-SÁNCHEZ

Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza

El trabajo presentado por Tania Pérez-Sánchez en la ronda de comunicaciones orales de la sesión sobre Microbiología y Veterinaria, con título “Actividad probiótica de la bacteria ácido láctica *Lactobacillus pentosus* LB-31 en pollos de ceba” cerró las intervenciones científicas del congreso. Junto a esta investigadora, han firmado el trabajo Yaneisy García-Hernández, Mayriulis Pérez, Yanelys García-Curbelo, Bárbara Rodríguez, Ramón Boucourt, Verena Torres, Nereyda Albelo, Odalys Núñez, Juan A. Guzmán, Milagro Febles y Aida C. Noda, del Instituto de Ciencia Animal (ICA) de San José de las Lajas (Cuba), con la colaboración de Tania Pérez-Sánchez, del Departamento de Patología Animal de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza (España).

¿Cómo se ha evaluado la actividad probiótica de la bacteria ácido láctica *Lactobacillus pentosus* LB-31?

Para analizar la actividad probiótica de la bacteria en algunos indicadores fisiológicos y productivos de pollos de ceba utilizamos un diseño completamente aleatorizado y establecimos dos grupos de animales, cada uno con 100 pollos.

¿Qué dieta consumía cada grupo de animales?

El primer grupo consumió una dieta basal de maíz y soya, y el segundo, la dieta basal con la adición de *L. pentosus* LB-31 a una concentración de 108 ufc/g-1 de alimento. Con la inclusión de este lactobacilo se observaron variaciones en los indicadores morfológicos, como incremento del peso relativo del intestino grueso e intestino delgado a los 21 días, disminución de este último órgano a los 42 días (38,71 vs. 34,26; P<0,01) e incremento de los ciegos a los 35 días (5,27 vs 6,00; P<0,05).

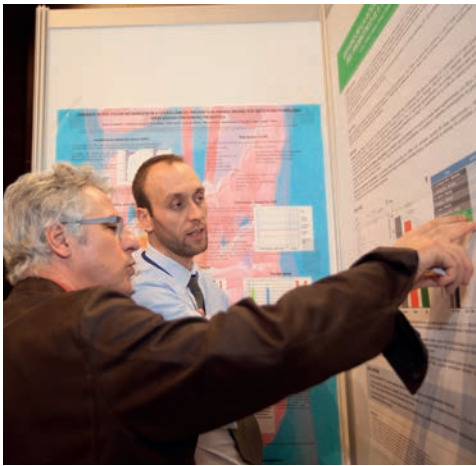
¿Cómo evolucionó la experimentación?

Al final del proceso, incrementó el rendimiento de la canal (53,81 vs 55,25%; P<0,01) y la pechuga (24,86 vs 27,05 %; P<0,01) con respecto al control, y se observó buen estado de salud en los animales y una mejora de la respuesta vacunal de los pollos tratados (P<0,05). No se encontraron diferencias para el peso relativo de los órganos anexos al tubo digestivo, ni para la concentración de ácidos grasos volátiles totales y el pH del contenido cecal.

¿Y cuáles fueron los resultados del estudio?

En el trabajo se concluye que la adición de *L. pentosus* LB-31 en la dieta de los pollos produce una respuesta de tipo probiótica en el comportamiento de algunos indicadores fisiológicos y productivos de estos animales. ■

#SEPyP 16





INAUGURACIÓN

JORDI SALAS

EVARISTO SUÁREZ

MESA DE NUTRICIÓN

JUAN MIGUEL RODRÍGUEZ

MÓNICA DE LA FUENTE

ROSAURA LEIS

USOS CLÍNICOS

GREGOR REID

JOSÉ ANTONIO HURTADO SUAZO

JAVIER DE ANDRÉS

LEÓNIDES FERNÁNDEZ ÁLVAREZ

MARIANELA MEGO SILVA

MIGUEL GUEIMONDE FERNÁNDEZ

CELIA PRIETO

INMUNONUTRICIÓN

GUILLAUME SARRABAYROUSE

MARTA TORAL JIMÉNEZ

MARÍA TABERNERO URBIETA

TERESA VEZZA

IGNASI AZAGRA BORONAT

MARÍA DEL MAR RIGO ANDROVER

ALBA RODRÍGUEZ-NOGALES

MICROBIOLOGÍA Y VETERINARIA

TIMOTHY G. DINAN

ALFONSO CLEMENTE JIMENO

ANNY JOHANNA CAMELO CASTILLO

PATRICIA RUAS-MADIEDO

SUSANA DELGADO PALACIO

REBECA MARTÍN ROSIQUE

YANEISY GARCÍA-HERNÁNDEZ

MARÍA JOSÉ FÁBREGA FERNÁNDEZ

JIMMY EVERTH BECERRA ENRÍQUEZ

EMILI BARBA VIDAL

LUCÍA GUADAMURO GARCÍA

GASPAR PÉREZ MARTÍNEZ

ÍNDICE

- 67 “Una alta ingesta de productos lácteos se asoció a una disminución del riesgo de diabetes tipo 2”

JORDI SALAS

Catedrático de Nutrición y Bromatología de la Universitat Rovira i Virgili

- 68 “Existe una influencia recíproca entre el viroma y el resto de la microbiota que puede promover o dificultar la infección de nuestro organismo por virus o bacterias causantes de patología”

EVARISTO SUÁREZ

Área de Microbiología. Universidad de Oviedo

- 69 “La administración de probióticos a embarazadas y lactantes podría influir en el tipo de bacterias que ingieren los niños que reciben lactancia materna”

JUAN MIGUEL RODRÍGUEZ

Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid

- 70 “Los probióticos pueden resultar efectivos sobre la composición de la microbiota al envejecer”

MÓNICA DE LA FUENTE

Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid

- 71 “La alimentación de la madre durante el embarazo y la lactancia puede condicionar después las preferencias alimentarias del niño”

ROSAURA LEIS

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago

- 74 “Hemos promovido una red de distribución local de probióticos en África a través de un compuesto en sobres con un coste mínimo que permite producir 100 litros de yogur por cada unidad”

GREGOR REID

Profesor de Microbiología, Inmunología y Cirugía. Universidad de Western en Ontario (Canadá)

- 76 “El consumo de *Lactobacillus fermentum* CECT5716 durante la lactancia disminuyó un 48% la tasa de incidencia de la mastitis clínica”

JOSÉ ANTONIO HURTADO SUAZO

Servicio de Neonatología del Hospital Materno-Infantil de Granada (España)

- 77 “Nuestro objetivo es buscar biomarcadores que nos ayudasen a comprender el mecanismo del efecto probiótico de la administración de lactobacilos en el tratamiento de la mastitis”

JAVIER DE ANDRÉS

Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense (Madrid)

- 78 “La administración oral de *L. salivarius* PS2 durante el último tercio del embarazo parece ser muy efectiva para prevenir mastitis infecciosas en una población susceptible de sufrir esta patología”
LEÓNIDES FERNÁNDEZ ÁLVAREZ
Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid
- 79 “Los prebióticos mejoran los síntomas digestivos de forma similar a la dieta restrictiva”
MARIANELA MEGO SILVA
Hospital Universitari Vall d’Hebron de Barcelona
- 80 “El consumo de chicle tiene un claro beneficio sobre la producción de saliva, pero la suplementación probiótica no aporta nada adicional”
MIGUEL GUEIMONDE FERNÁNDEZ
Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC)
- 81 “*L. plantarum* I1001 ha resultado ser útil en la prevención de recurrencias de candidiasis vaginal”
CELIA PRIETO
Gynea Laboratorios
- 82 “Las TregsDP8 α desempeñan un papel fundamental en la prevención o el control de la inflamación de colon, lo que abre el camino para nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas frente a la EII”
GUILLAUME SARRABAYROUSE
Unidad de Investigación del Hospital Universitari Vall D’Hebron
- 83 “El *Lactobacillus fermentum* CECT5716 evitó el incremento de presión arterial sistólica y mejoró los episodios de disfunción endotelial inducida por tacrolimus”
MARTA TORAL JIMÉNEZ
Facultad de Farmacia. Universidad de Granada
- 84 “El uso de *Lactobacillus plantarum* 3547 en personas obesas es capaz de incrementar la respuesta inflamatoria en caso de infección”
MARÍA TABERNERO URBIETA
Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (Madrid)
- 85 “Nuestro estudio demuestra el efecto beneficioso de probióticos vivos y muertos en ratas hipercolesterolémicas, lo que apunta a su potencial terapéutico para evitar enfermedades cardiovasculares”
TERESA VEZZA
Departamento de Farmacología. Universidad de Granada
- 86 “Existe una interacción directa entre el prebiótico de GOS-cc/FOS-cl y el virus que impide la detección *in vitro* de este último”
IGNASI AZAGRA BORONAT
Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona
- 87 “Un suplemento diario con una combinación de una mezcla prebiótica de GOS-cc/FOS-cl 9:1 y *Bifidobacterium breve* M-16V es altamente efectiva en la modulación de la diarrea inducida por rotavirus”
MARÍA DEL MAR RIGO ANDROVER
Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona
- 88 “La caracterización de la microbiota mediante pirosecuenciación mostró que los tratamientos con probióticos incrementaban la diversidad bacteriana”
ALBA RODRÍGUEZ-NOGALES
Departamento de Farmacología. Universidad de Granada
- 89 “El eje cerebro-intestino-microbiota desempeña una función fundamental a la hora de regular las respuestas al estrés”
TIMOTHY G. DINAN
Departamento de Psiquiatría y Ciencia Neuroconductual. University College Cork. Irlanda
- 91 “Algunos estudios en modelos animales han demostrado que los oligosacáridos de la leche de cabra tienen el potencial de influir en la composición microbiana”
ALFONSO CLEMENTE JIMENO
Departamento de Fisiología y Bioquímica de la Nutrición Animal (CSIC)
- 92 “El probiótico bucodental *Streptococcus dentisani* tiene una doble función anti-caries: la inhibición del crecimiento de bacterias cariogénicas y la neutralización de ácidos”
ANNY JOHANNA CAMELO CASTILLO
Fundación FISABIO, Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP)
- 93 “Hemos desarrollado un método para monitorizar en tiempo real el daño inducido por cepas toxigénicas de *C. difficile* sobre líneas intestinales de colon”
PATRICIA RUAS-MADIEDO
Instituto de Productos Lácteos de Asturias-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC)
- 94 “En la comparación entre tejido tumoral y adyacente de pacientes con cáncer de colon de Estados Unidos y España se observaron diferencias en la diversidad bacteriana para los individuos de un mismo país”
SUSANA DELGADO PALACIO
Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC)
- 95 “*F. prausnitzii* ejerce una función protectora en la hipersensibilidad del colon, tanto en modelos agudos como crónicos de estrés”
REBECA MARTÍN ROSIQUE
Laboratorio de Interacciones Huésped-Probiótico y Comensales (INRA UMR1319, Micalis, Jouyen-en-Josas). Francia

96 "Al incluir *Lactobacillus pentosus* LB-31 en la dieta de cerdos en crecimiento encontramos menor porcentaje de animales con diarreas, un incremento del peso vivo final y mayor ganancia media diaria"

YANEISY GARCÍA-HERNÁNDEZ

Instituto de Ciencia Animal (ICA). Cuba

97 "Las OMVs liberadas por el probiótico *EcN* son capaces de modular la homeostasis intestinal en explantes de tejido colónico sano"

MARÍA JOSÉ FÁBREGA FERNÁNDEZ

Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona, Instituto de Biomedicina de la UB (IBUB)

98 "A pesar del potencial biotecnológico del disacárido fucosil- α -1,3-N-acetilglucosamina, su utilización está limitada debido a las dificultades inherentes a su síntesis"

JIMMY EVERTH BECERRA ENRÍQUEZ

Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC)

99 "Los animales del grupo PRO pasaron menos tiempo acostados en contacto con otros lechones"

EMILI BARBA VIDAL

Departamento de Ciencia Animal y de los Alimentos. Universitat Autònoma de Barcelona

100 "La producción de equol se lleva a cabo por microorganismos diferentes en cada caso"

LUCÍA GUADAMURO GARCÍA

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). Villaviciosa, Asturias

101 "A partir de nuestros datos, proponemos que los conejos criados en un entorno con antibióticos carecen de bacterias que los protegen de la enteropatía epizoótica (EEC)"

GASPAR PÉREZ MARTÍNEZ

Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (IATA-CSIC)

Patrocinadores



“Una alta ingesta de productos lácteos se asoció a una disminución del riesgo de diabetes tipo 2”



JORDI SALAS

Catedrático de Nutrición y Bromatología de la Universitat Rovira i Virgili

La segunda de las conferencias programadas tras la inauguración del VII Workshop Probióticos, Prebióticos y Salud, versó sobre la relación entre las leches fermentadas y el riesgo cardiometabólico, y corrió a cargo del profesor Jordi Salas, catedrático de Nutrición y Bromatología de la Universitat Rovira i Virgili. Los datos de los estudios observacionales, “aunque no son del todo consistentes”, apuntan un efecto protector del consumo de lácteos en general (incluyendo el yogur) sobre el riesgo de sobrepeso y obesidad en adultos.

¿Qué vinculación tiene el consumo de yogur con la obesidad?

Los datos de estudios prospectivos, aunque no del todo consistentes, indican un efecto protector del consumo de lácteos en general, y especialmente el yogur, sobre el riesgo de sobrepeso y obesidad. Datos obtenidos en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado resultados poco concluyentes respecto al yogur, por lo que son necesarias más investigaciones, tanto prospectivas como ensayos clínicos de alta calidad, para evaluar mejor el efecto del consumo de yogur sobre la pérdida de peso.

En relación a las personas que padecen diabetes, ¿qué ventajas tiene el consumo de estos lácteos?

Una alta ingesta de productos lácteos se asoció con una disminución del riesgo de diabetes tipo 2 en varios estudios prospectivos y el consumo frecuente de yogur se relacionó con un menor riesgo de diabetes, una asociación que fue independiente del contenido de grasa y cambios en el peso corporal. Las sustituciones de una porción de yogur por día para una porción de otros ‘snacks’ saludables o alternativas de alimentos se asociaron a un menor riesgo de incidencia de diabetes tipo 2. Se han propuesto varios mecanismos para explicar estas relaciones; sin embargo, se necesitan más estudios. Los grandes ensayos clínicos con un diseño apropiado deben garantizarse para demostrar definitivamente que el consumo de yogur protege de la diabetes.

¿Y de qué manera influye el yogur en el síndrome metabólico?

Los estudios transversales y prospectivos muestran una asociación inversa entre el consumo de yogur y el síndrome metabólico o sus componentes. Los resultados de trabajos prospectivos también muestran una relación inversa entre el consumo de lácteos y el síndrome metabólico, independientemente del contenido en grasa, excepto para el queso, donde se muestran resultados contradictorios. Los datos del único RTC disponible reflejan que el consumo de yogur en situación de restricción energética tiene un efecto beneficioso sobre algunos componentes del síndrome metabólico. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos de alta calidad.

También se ha estudiado la relación entre el consumo de yogur y la enfermedad cardiovascular. ¿A qué conclusiones se ha llegado en este sentido?

Son pocos los datos disponibles de investigaciones en las que se haya evaluado específicamente la relación entre el consumo de yogur y la enfermedad cardiovascular. Mientras que estudios transversales muestran una asociación inversa entre la ingesta de este lácteo y el riesgo de IM, los análisis prospectivos no indican que un mayor consumo de yogur se asocie a un menor riesgo de desarrollar IM, EAC y AVC. Por tanto, también son necesarios más estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados bien controlados para terminar de concluir si un mayor consumo de yogur reduce el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular o disminuye la mortalidad cardiovascular. ■

“Existe una influencia recíproca entre el viroma y el resto de la microbiota que puede promover o dificultar la infección de nuestro organismo por virus o bacterias causantes de patología”



EVARISTO SUÁREZ

Área de Microbiología.
Universidad de Oviedo

La séptima edición del Workshop Probióticos, Prebióticos y Salud arrancó con las intervenciones de Francisco Guarner, del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona) y presidente de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP) y Beatriz Espín, del Hospital Universitario Virgen del Rocío y representante del Comité Organizador del encuentro. La apertura dio paso a dos conferencias inaugurales moderadas por Federico Argüelles Martí, de la Universidad de Sevilla: 'Leches fermentadas y riesgo cardiovascular', de Jordi Salas, catedrático de Nutrición y Bromatología de la Universitat Rovira i Virgili, y 'Viroma humano', que corrió a cargo de Evaristo Suárez, del Área de Microbiología de la Universidad de Oviedo.

¿Qué es el viroma humano?

Denominamos viroma humano al conjunto de virus que colonizan nuestro organismo. Esto incluye a los virus que infectan nuestras células y establecen latencia y a los que atacan a nuestra microbiota. Dado que las bacterias son las más frecuentes en ella, los bacteriófagos también serán los más abundantes, predominando los atemperados sobre los virulentos.

¿Cuáles son los virus más presentes en nuestro organismo?

La composición del viroma cambia con el territorio. Así, en la piel y la vagina predominan los papilomavirus; en la orofaringe, los herpes virus y en el intestino, los picornavirus, los rotavirus y los bacteriófagos.

¿Qué presencia tienen los virus en el genoma humano?

En el genoma humano residen secuencias de origen viral que se denominan virus endógenos. En su inmensa mayoría son retrovirus que, al estar integrados en nuestra línea germinal, se transmiten verticalmente. Constituyen entre el 5 y el 8% de nuestro genoma y son esenciales para la generación de la placenta y la expresión génica dependiente de tejido, entre otros procesos biológicos.

¿Qué relación se establece entre el viroma humano y la microbiota?

Existe una influencia recíproca entre el viroma y el resto de la microbiota que, según los casos, puede promover o dificultar la infección de nuestro organismo por virus o bacterias causantes de patología. Ejemplos de esto último podrían ser el bloqueo de la infección por rotavirus y papilomavirus que realizan los lactobacilos o la barrera de bacteriófagos en el moco intestinal, que impediría la infección bacteriana del epitelio subyacente. Los bacteriófagos juegan también un papel esencial en el mantenimiento del ecosistema intestinal, porque tienden a mantener constantes las proporciones relativas de las bacterias que lo colonizan. Sin embargo, determinados virus aumentan su resistencia al ambiente y su capacidad de infectar enterocitos mediante su unión al peptidoglicano y los lipopolisacáridos de las bacterias intestinales.

¿En qué medida este tipo de procesos influyen en la enfermedad inflamatoria intestinal?

Las enfermedades inflamatorias intestinales presentan un componente genético. Ahora bien, la aparición de sintomatología está frecuentemente asociada a la presencia de determinados virus en la cavidad. Por otro lado, dichos pacientes presentan una mayor/menor concentración de fagos/bacterias en sus heces que los controles sanos. Esto sugiere, primero, que el factor desencadenante de los síntomas podría ser la inducción de los profagos de la microbiota y la subsiguiente lisis de los lisógenos, que, junto a los viriones generados, podrían provocar una respuesta autoinmune; segundo, que la disminución de bacterias mutualistas con propiedades antiinflamatorias exacerbaría el proceso patológico. ■

“La administración de probióticos a embarazadas y lactantes podría influir en el tipo de bacterias que ingieren los niños que reciben lactancia materna”



JUAN MIGUEL RODRÍGUEZ

Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid

La mesa redonda sobre 'Nutrición en etapas clave de la vida', moderada por Beatriz Espín, del Hospital Universitario Virgen del Rocío, contó con la participación de Francisco Guarnier (Hospital Vall d'Hebron), que habló sobre 'Dieta y microbiota'; Rosaura Leis (Hospital Clínico Universitario de Santiago), quien se refirió a los 'Primeros dos años de vida', y Mónica de la Fuente (Universidad Complutense de Madrid), que expuso 'Envejecimiento y probióticos'. Del empleo de probióticos en el embarazo se encargó Juan Miguel Rodríguez, del Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos de la Universidad Complutense de Madrid. Durante su intervención, insistió en que las mujeres gestantes constituyen una población en la que la administración de probióticos podría resultar de particular interés, dado que la modulación de sus microbiotas oral, gastrointestinal, mamaria y urogenital puede tener un impacto importante sobre la salud del binomio madre-hijo.

¿Qué beneficios tendría la incorporación de probióticos durante el embarazo?

En primer lugar, sería una buena estrategia para que las gestantes adquirieran una microbiota digestiva adecuada, incluyendo la de la cavidad oral. En los últimos años se ha observado que bacterias originarias del aparato digestivo de la madre aparecen en corioamnion, meconio, líquido amniótico y/o sangre de cordón umbilical de niños sanos en los que las membranas placentarias estaban intactas, independientemente de que nacieran por parto o por cesárea. En este sentido, la composición de la microbiota digestiva de la madre puede tener consecuencias sobre la salud del feto o del niño.

Y a los niños, ¿cómo les influiría su administración durante la lactancia?

Cada vez parece más evidente que la composición microbiana del intestino materno también ejerce una influencia directa sobre las bacterias que aparecen posteriormente en la leche materna. En consecuencia, la administración de probióticos a embarazadas y lactantes podría influir en el tipo de bacterias que ingieren los niños que reciben lactancia materna y, por lo tanto, en el desarrollo de su microbiota intestinal. Los estudios realizados hasta la fecha son muy prometedores, por lo que esta línea de investigación recibirá un fuerte impulso en los próximos años. Además, la aplicación de probióticos podría ser una alternativa muy atractiva para la prevención de las mastitis.

¿En qué otros aspectos pueden ser beneficiosos para la madre?

También se puede ejercer un efecto beneficioso sobre la salud de la madre y/o del niño mediante el empleo de probióticos dirigidos a modular la microbiota urinaria y vaginal de la mujer durante el embarazo. En el primer caso, podrían contribuir a la reducción de las tasas de infecciones del tracto urinario sin recurrir sistemáticamente al empleo de antibióticos de amplio espectro.

¿Qué consecuencias tiene la pérdida de lactobacilos durante la gestación?

Algunos estudios han indicado que la pérdida de lactobacilos en la mucosa vaginal de mujeres embarazadas puede conducir a una vaginosis bacteriana y aumentar el riesgo de tener un niño prematuro. Además, los lactobacilos pueden jugar un papel importante en la prevención de la colonización vaginal por parte de los estreptococos del grupo B, microorganismos que pueden causar enfermedades graves e incluso la muerte en recién nacidos prematuros.

¿Qué otras ventajas tienen las cepas probióticas?

Ciertas cepas probióticas podrían reducir notablemente el riesgo de transmisión vertical de patógenos tan relevantes como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). ■

“Los probióticos pueden resultar efectivos sobre la composición de la microbiota al envejecer”



MÓNICA DE LA FUENTE

Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid

‘Envejecimiento y probióticos’ fue el tema elegido por Mónica de la Fuente, de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid, para la mesa redonda sobre ‘Nutrición en etapas clave de la vida’. La encargada de moderar a los ponentes fue Beatriz Espín, del Hospital Universitario Virgen del Rocío. En su intervención, De la Fuente recordó que cada persona tiene “una velocidad de envejecimiento”, y expuso el efecto positivo que tienen sobre la salud los componentes de alimentos funcionales antioxidantes.

¿Cómo debemos entender el envejecimiento?

El envejecimiento es la disminución progresiva y generalizada de la función del organismo, con un estado de menor adaptación al cambio y con una disminuida capacidad para restaurar la homeostasis. Supone peor salud y mayor morbilidad (enfermedad) y mortalidad, pero el envejecimiento no es una enfermedad.

¿Cómo podría definirse el concepto de longevidad?

La longevidad máxima o esperanza de vida máxima es el total de tiempo (años en el ser humano) de la vida del individuo que más ha vivido de una especie. Por ejemplo, Jeanne Louise Calment (Arles, Francia) vivió de 1875 a 1997, es decir, 122 años. Mientras, la longevidad media o esperanza de vida media es la media del tiempo (años en el ser humano) de vida para una determinada población que ha nacido en la misma fecha. Esta última ha aumentado en el ser humano en los países desarrollados.

¿Todas las personas envejecen igual?

No. Cada persona tiene una velocidad de envejecimiento. Es un proceso heterogéneo en el que también influye la edad biológica a través de sus marcadores. La velocidad de envejecimiento depende en un 25% de los genes (genoma) y en un 75% del ambiente (estilo de vida). La salud y la calidad de vida proporcionan una longevidad saludable (90-100 años).

¿De qué manera pueden contribuir los alimentos funcionales a lograr este objetivo?

Los alimentos funcionales se convierten en una estrategia que mejora el funcionamiento y estado de los sistemas homeostáticos, específicamente del sistema inmunitario, en el envejecimiento, favoreciendo una mayor y mejor longevidad. Son positivos para el sistema nervioso, inmunitario y endocrino.

¿Tienen un efecto similar los probióticos?

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador (consumidor).

¿En qué pueden ser útiles para el envejecimiento?

La microbiota intestinal cambia al envejecer, generándose patrones anormales de microbiota: menor diversidad, gran variabilidad interindividual, mayor presencia de enterobacterias o menor presencia de bacterias beneficiosas (bifidobacterias). Los probióticos pueden resultar efectivos y tener efectos sobre la composición de la microbiota al envejecer, en los síntomas de las enfermedades y para mejorar el estado de salud en el envejecimiento.

¿Qué ventajas ofrecen frente a los síntomas de enfermedades propias de la vejez?

Por ejemplo, contribuyen a disminuir la duración de la patología, a la prevención de diarrea asociada a los antibióticos o mejoran el estreñimiento. Además, los probióticos pueden beneficiar al sistema nervioso. ■

“La alimentación de la madre durante el embarazo y la lactancia puede condicionar después las preferencias alimentarias del niño”



ROSAURA LEIS

Departamento de Pediatría.
Hospital Clínico Universitario
de Santiago

Tras la exposición sobre el empleo de probióticos en el embarazo realizada por Juan Miguel Rodríguez, llegó el turno de Rosaaura Leis, profesora titular de Pediatría y coordinadora de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Santiago, quien profundizó en la alimentación en los primeros dos años de vida partiendo de la idea de que “lo que comes en los 1.000 primeros días te marca para el resto de la vida”.

Desde el punto de vista nutricional, ¿hasta qué punto son relevantes esos los primeros 1.000 días de vida sobre la salud futura de las personas?

En la mayoría de los casos, los cambios que llevan a la obesidad y a las enfermedades metabólicas del adulto tienen origen en periodos críticos del embarazo, la infancia, la niñez y la adolescencia. El entorno tiene mucho más efecto sobre nuestra salud que nuestros genes. De hecho, se calcula que los genes son responsables, como mucho, del 20% de nuestra salud a lo largo de la vida, lo que significa que al menos el 80% del riesgo de presentar una enfermedad crónica se debe al entorno y a elementos como los hábitos de vida y la nutrición. En este contexto, los dos años siguientes a la concepción constituyen un periodo fundamental, no solo para el desarrollo cognitivo, sino también para el del aparato digestivo, los órganos metabólicos y la composición corporal y para la maduración del sistema inmunitario.

Uno de los problemas de salud más preocupantes en estos momentos es la prevalencia creciente de la obesidad. ¿En qué medida está relacionada con los hábitos que se establecen durante la infancia?

La obesidad es el nuevo síndrome mundial, y es considerada ya una epidemia global. Según algunos autores, el riesgo de un niño obeso en convertirse en adulto obeso se sitúa entre el 60 y el 70% a los 3-5 años y ronda el 95% a los 17 años. España es uno de los países europeos con más alta prevalencia de obesidad infantil, hasta el punto de que el Estudio Aladino (2010-2011) refleja que el 31,4% de los menores españoles presenta exceso de peso. De este porcentaje, el 17,6% corresponde a casos de obesidad. En este sentido, no podemos olvidar las importantes complicaciones asociadas a la obesidad infanto-juvenil, entre ellas las de tipo psicosocial, gastrointestinal, pulmonar, renal, músculo-esquelético, cardiovascular, neurológico... En línea

con lo apuntado antes, la pandemia actual de la obesidad es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales y, en relación a esto, está bien documentado el impacto de la microbiota intestinal sobre el desarrollo de obesidad. Por ejemplo, se ha sugerido que la existencia de poblaciones bajas de *Bifidobacterium* y altas de *S. aureus* en heces durante la infancia son factores predictivos del desarrollo de obesidad en la edad adulta. Estudios en obesos establecen una relación entre obesidad, ganancia ponderal y disbiosis intestinal.

¿Cuáles son las posibles consecuencias de esta disbiosis intestinal y qué factores pueden desencadenarla?

La disbiosis por alteración de la composición, el metabolismo o la distribución de la microbiota condiciona el sobrecrecimiento de bacterias y hongos patógenos y una pérdida de diversidad microbiana o grupos de bacterias clave. Se acompaña de respuesta inflamatoria del huésped que puede cronificarse y contribuir al desarrollo enfermedades autoinmunes, celiaquía, diabetes mellitus tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, alergias, obesidad, infecciones bacterianas, entre otras patologías. La disbiosis puede estar condicionada por el tipo de parto, ya que la cesárea es un factor de riesgo de destete precoz; la rotura prematura de membranas, que incrementa el riesgo de infección perinatal por la exposición a la flora vaginal; el uso de antibióticos y nutrición parenteral en las estancias en la UCI Neonatal y el tipo de alimentación en los primeros meses de vida. En este sentido, cabe recordar que la lactancia materna es una fuente importante de bifidobacterias. →

Teniendo en cuenta esta realidad, ¿es eficaz el uso de probióticos para prevenir la obesidad infantil?

La evidencia reciente sugiere que la microbiota intestinal está involucrada en el control del peso corporal, la homeostasis energética y la inflamación y por lo tanto, desempeña un papel en la fisiopatología de la obesidad. Una revisión muestra que los prebióticos y probióticos tienen funciones fisiológicas que contribuyen a los cambios en la composición de la microbiota intestinal, al mantenimiento del peso y composición corporal y control de las comorbilidades asociadas a la obesidad infantil, a través de sus efectos sobre los mecanismos que controlan la ingesta de alimentos y el almacenamiento de la grasa.

Si la lactancia materna se asocia a un menor riesgo de obesidad, ¿qué efectos puede tener en este sentido la introducción precoz de la alimentación complementaria en los primeros años?

Existen datos contradictorios a este respecto. En 19965, un estudio de seguimiento de la nutrición y el crecimiento entre los 10 meses y los 8 años de edad para evaluar la influencia de los macronutrientes en el desarrollo de la obesidad sugería que una elevada ingesta proteica en la infancia temprana puede incrementar el riesgo de obesidad y otras patologías en edades posteriores. Otras investigaciones apuntan también a que una elevada ingesta (sobre todo a diario) de proteínas a los 12 meses, especialmente de origen animal, puede asociarse con sobrepeso a los 7 años, y también reflejan que la correlación entre la alta ingesta de proteínas y una posterior obesidad ocurre principalmente en poblaciones en las que el consumo de proteínas es mayor del 16% de la ingesta energética total desde los 12 a 24 meses de edad.

¿Cuáles son los factores implicados en el fracaso de una intervención nutricional adecuada en niños?

El gusto y el olfato son nuestros sentidos más antiguos y juegan un papel crítico en la aceptación o rechazo de un alimento. Estos sentidos están bien desarrollados intraútero, pero continúan cambiando durante la vida. La alimentación de la madre durante el embarazo y la lactancia puede condicionar las preferencias alimentarias posteriormente. Además, variaciones en la secuencia que codifica los genes del receptor del sabor amargo podrían justificar diferencias individuales en las preferencias alimentarias. Sin embargo, no es conocido cómo variaciones en estos genes o la interacción entre factores genéticos y ambientales pueden influir en las preferencias alimentarias. Por otro lado, existen estilos de vida paternos que van en contra de las estrategias y recomendaciones de alimentación y actividad en sus hijos, e influyen determinante-mente en los hábitos de los niños de entre 3 y 6

años. Los padres conocen las recomendaciones médicas, que incluyen la reducción de energía, grasa y azúcares, la disminución del tamaño de las raciones, el aumento de la actividad física o el recorte de la inactividad. Sin embargo, a pesar de ese conocimiento, los niños reciben una dieta obesogénica, hacen poco ejercicio y ven mucho la televisión.

¿Cómo se pueden establecer desde los primeros meses pautas que favorezcan un desarrollo de hábitos alimentarios saludables?

La variedad y la repetición son estrategias efectivas para incrementar el gusto por las verduras, por ejemplo. También se sabe que los niños a los que se tarda más en introducir nuevas texturas suelen convertirse en “comedores melindrosos”. Por ello, la progresión de las texturas es importante en el primer año de vida, ya que las texturas desarrollan las capacidades motoras orales, reducen el riesgo de sufrir problemas alimentarios y optimizan la aceptación de alimentos saludables. Es necesario tener en

La alimentación de la madre durante el embarazo y la lactancia puede condicionar las preferencias alimentarias posteriormente

cuenta que los hábitos alimentarios saludables establecidos en los primeros años duran toda la vida.

Se habla mucho de los efectos de la utilización de antibióticos sobre el ecosistema intestinal...

El uso de antibióticos afecta a las bacterias patógenas y a la flora residencial. Existe cada vez mayor evidencia de que nuestra microbiota intestinal no se recupera completamente después del uso de antibióticos repetidos o es reemplazada por microorganismos resistentes. En este contexto, se cree, por ejemplo, que el riesgo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal infantil se incrementa de 5 a 7 veces en los niños que han sido sometidos a siete o más tandas de antibió-
→

También es cada vez más habitual oír hablar de los beneficios de los probióticos en la infancia. ¿Qué es necesario tener en cuenta en este campo?

Una de las cosas que es preciso tener presente es que no todo lo que hay en el mercado como probiótico realmente cumple las condiciones de serlo. Para ello, los ensayos clínicos deben haber demostrado su eficacia, y los probióticos deben encontrarse comercializados a las dosis adecuadas. Además, hay que saber que no todos los probióticos son iguales y que su acción es específica de cada cepa y para cada patología. Es necesario utilizar probióticos de calidad reconocida y con un sólido aval científico que garantice su eficacia y seguridad.

La alimentación de la madre durante el embarazo y la lactancia puede condicionar las preferencias alimentarias posteriormente

Dentro de las aplicaciones de probióticos en la infancia, y teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, ¿tienen algún efecto protector en relación a las infecciones extraintestinales?

Una reciente revisión sistemática del uso de probióticos en la prevención de las infecciones respiratorias de vías altas pone en evidencia que fue observado al menos un efecto beneficioso en la mayoría de los ensayos clínicos. En este sentido, se debe destacar que incluso una reducción mínima de entre el 5 y el 10% en la incidencia de infecciones tendría un importante impacto clínico y económico en la sociedad. Además, la administración a largo plazo de los probióticos en niños parece ser segura, y ninguno de los estudios reportó efectos adversos serios relacionados con la cepa del probiótico. Sin embargo, son necesarios más estudios para recomendar los probióticos como prevención de infecciones extraintestinales.

¿Qué papel pueden jugar los probióticos en el abordaje de la dermatitis atópica, un proceso frecuente en la infancia?

En un estudio en niños con dermatitis atópica de moderada a severa, los que recibieron *Lactobacillus fermentum* evidenciaron una mejoría significativa frente a los que recibieron placebo. Sin embargo, la revisión Cochrane de 2007 concluye que no hay datos suficientes para afirmar que la administración de probióticos haya sido efectiva para la prevención del eccema atópico en niños. Existen datos contradictorios sobre el potencial papel de la administración de probióticos, prebióticos y simbióticos en la prevención y el tratamiento de la dermatitis atópica en niños.

¿Podrían tener alguna efectividad en la prevención del Síndrome Metabólico?

La alteración de la microbiota intestinal se ha implicado en la patogénesis del Síndrome Metabólico (SM), que comprende alteraciones del metabolismo de la glucosa y del metabolismo lipídico. La administración de probióticos a las mujeres gestantes puede suponer una mejora en la salud metabólica de su descendencia y en la disminución del riesgo de diabetes gestacional y de obesidad central. Sin embargo, no hay datos suficientes que permitan recomendar la administración rutinaria de probióticos a la embarazada con el fin de prevenir el SM en la descendencia.

¿Cuál es el futuro de los probióticos?

El estudio del genoma de las bacterias probióticas abre nuevas expectativas en el conocimiento de su biología, su perfil fisiológico, mecanismos de acción, dianas terapéuticas y simbiosis bacteria-humano.

La individualidad de los probióticos, que depende de su género, especie y cepa, asociación de múltiples cepas, desarrollo recombinante de cepas bacterianas, junto al desarrollo de la segunda generación de prebióticos y simbióticos puede permitir que se conviertan en parte de una medicina complementaria o integrativa. Existe también un campo nuevo de estudio: como coadyuvante de vacunas que producen escasa respuesta celular y en el tratamiento o prevención de enfermedades que tienen relación con la inmunidad como la enfermedad injerto contra huésped, etc. ■

“Hemos promovido una red de distribución local de probióticos en África a través de un compuesto en sobres con un coste mínimo que permite producir 100 litros de yogur por cada unidad”



GREGOR REID

Profesor de Microbiología, Inmunología y Cirugía. Universidad de Western en Ontario (Canadá)

La sesión de Usos Clínicos, moderada por José Antonio Irles, de la Unidad de Nutrición y Dietistas en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, arrancó con la intervención del canadiense Gregor Reid, padre de algunos de los lactobacilos más utilizados en el mundo, que presentó su proyecto de yogures 'low cost' para la población africana. La iniciativa, que desarrolla junto a Remco Kort y Wilbert Sybesma, está permitiendo mejorar la calidad de vida en países como Uganda, Tanzania y Kenya mediante la administración de un compuesto de bacterias o microorganismos saludables que se distribuye como yogur. Reid, del Centro de Investigación del Microbioma Humano y Probióticos del Instituto de Investigación Lawson Health y profesor de Microbiología, Inmunología y Cirugía de la Universidad de Western, en Ontario (Canadá) es conocido por su destacado papel en proyectos de la OMS y la FAO. Durante su exposición en el VII Workshop Probióticos, Prebióticos y Salud, explicó su particular forma de rebelarse ante la enfermedad, la pobreza, la desigualdad, los conflictos y la desnutrición que reinan en África en una conferencia sobre el impacto potencial de proporcionar probióticos a través de pequeñas plantas de producción en este continente.

¿Por qué ha puesto su mirada en África y en el difícil acceso de su población a los probióticos?

Por desgracia, el deseo universal de longevidad y salud suele ser una meta inalcanzable para muchas personas en este planeta. Las desigualdades abundan, y no hay lugar más duro donde esta realidad puede encontrarse que en los países africanos en desarrollo, cuya población está agobiada por la enfermedad, la pobreza, la desigualdad, los conflictos y la desnutrición. En este contexto, mientras que en el llamado primer mundo cada vez más estudios muestran que la administración de probióticos contribuye a mejorar las enfermedades gastrointestinales y otras patologías, el interés de la industria por hacerlos llegar a las zonas donde más se necesitan, como África, es escaso.

Pero usted ha ideado una forma de mejorar el acceso a los probióticos en estos países, ¿verdad?

Los probióticos están fuera del alcance de la mayoría pobre. Para solucionar esto, hemos promovido una red de distribución local de probióticos en zonas de Uganda, Tanzania y Kenia. El proceso consiste en hacer llegar a esos países, con un coste mínimo, un compuesto en sobres con dos de las bacterias más conocidas y contrastadas en la producción de yogur, como son las cepas probióticas de *Lactobacillus rhamnosus* GG y de GR-1.

¿Y qué se consigue con ese compuesto de reducido coste?

Con cada sobre se producen 100 litros de yogur. El proceso se lleva a cabo en mini plantas locales de producción de lácteos, conocidas como kitchens, que, además, dan trabajo a personas de la zona, fundamentalmente mujeres. La distribución de este producto fermentado se hace a través de los comedores comunitarios que funcionan en estas zonas, y ya son cerca de 50.000 las personas que están teniendo acceso regular a este compuesto para su consumo en forma de yogur.



El sistema de acceso a los probióticos a través de la fabricación de yogur en pequeñas plantas locales está permitiendo el desarrollo y la independencia social de las personas que trabajan en su producción y distribución

De sus palabras se extrae que este proyecto no solo está acercando los efectos beneficiosos para la salud que se atribuyen a los probióticos, sino que también está teniendo un importante impacto social..

Sí, porque este sistema de acceso a los probióticos a través de la fabricación de yogur en pequeñas plantas locales está permitiendo el desarrollo y la independencia social de las personas que trabajan en su producción y distribución, un logro que tiene especial importancia en el caso de la mujer, que se encuentra en un medio en el que sufre una gran discriminación.

¿Ha podido observar ya algún resultado de su proyecto desde el punto de vista de la salud de estas poblaciones para las que, hasta ahora, el acceso a probióticos y a sus beneficios era prácticamente inexistente?

Aunque hacen falta más datos, ya se han observado algunas ventajas, como la reducción de los casos de diarrea en estas zonas, la mejora de la inmunidad, el aumento de defensas en los pacientes con VIH y la menor absorción de toxinas ambientales potencialmente letales.

¿Confía en el éxito de su proyecto?

Este tipo de iniciativas no están exentas de grandes retos, pero la tecnología que hemos desarrollado y la increíble fuerza de voluntad de los africanos y la de quienes nos brindan su apoyo en el Norte hace que sea posible hacer cierta mella en el sufrimiento de otros seres humanos. ■

Ya se han observado algunas ventajas, como la reducción de los casos de diarrea en estas zonas, la mejora de la inmunidad, el aumento de defensas en los pacientes con VIH y la menor absorción de toxinas ambientales potencialmente letales

“El consumo de *Lactobacillus fermentum* CECT5716 durante la lactancia disminuyó un 48% la tasa de incidencia de la mastitis clínica”



**JOSÉ ANTONIO
HURTADO SUAZO**

Servicio de Neonatología del Hospital Materno-Infantil de Granada (España)

Las comunicaciones orales de la Sesión de Usos Clínicos se inició con la presentación del estudio '*Lactobacillus fermentum* CECT5716, una cepa probiótica aislada de leche materna, previene el desarrollo de mastitis lactacional', realizado por el Grupo de Prevención de Mastitis, en el que participan 12 hospitales españoles y Biosearch Life. El investigador principal es el doctor José Antonio Hurtado Suazo, del Servicio de Neonatología del Hospital Materno-Infantil de Granada.

¿Por qué decidieron desarrollar este trabajo?

Estudios previos han demostrado la eficacia de *Lactobacillus fermentum* CECT5716 en el tratamiento de la mastitis, así que quisimos evaluar el efecto preventivo de la ingesta diaria de esta cepa probiótica sobre la incidencia de mastitis en madres lactantes.

¿Qué método eligieron para desarrollar la investigación?

Se diseñó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con 600 mujeres que habían recibido antibioterapia preventiva durante el parto. El reclutamiento se hizo entre los días 1 y 6 después del parto. El Grupo Probiótico tomó una cápsula con 3×10^9 ufc al día, mientras que el Grupo Control tomó una cápsula con maltodextrina. La intervención duró 16 semanas.

¿Qué observaron durante el estudio?

Un total de 292 voluntarias completaron las 16 semanas de tratamiento. La incidencia de mastitis fue significativamente inferior ($p=0,017$) en el Grupo Probiótico (IR=0,1357) con respecto al Grupo Control (IR=0,2614). En consecuencia, el consumo del probiótico durante la lactancia disminuyó un 48% la tasa de incidencia de la mastitis clínica.

¿A qué conclusión llegaron tras obtener estos resultados?

La ingesta diaria de una cápsula con 3×10^9 ufc de *Lactobacillus fermentum* CECT5716 puede prevenir el desarrollo de mastitis lactacional en mujeres que están dando el pecho. ■

“Nuestro objetivo es buscar biomarcadores que nos ayudasen a comprender el mecanismo del efecto probiótico de la administración de lactobacilos en el tratamiento de la mastitis”



JAVIER DE ANDRÉS

Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense (Madrid)

También la mastitis centró la segunda de las comunicaciones orales presentadas en la Sesión de Usos Clínicos, en la que se expusieron los resultados del estudio ‘Biomarcadores asociados con la eficacia clínica de un probiótico para el tratamiento de las mastitis’. El equipo de investigación está integrado por J. de Andrés, del Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos de la Universidad Complutense de Madrid; I. Espinosa-Martos, del mismo departamento y de Probisearch, al igual que E. Jiménez, I. Espinosa-Martos, E. Jiménez, L. Fernández y J. M. Rodríguez. También forman parte del grupo investigador I. Martín, R. Arroyo y S. Manzano, de Probisearch (Tres Cantos, Madrid); L. M. Rodríguez-Alcalá, J. Fontecha, de CIAL, CSIC-UAM (Madrid), y S. Tavárez y E. Alonso, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Valencia.

¿Por qué decidieron desarrollar este trabajo?

La eficacia de la administración oral de algunas cepas de lactobacilos en el tratamiento de la mastitis ha sido demostrada en estudios previos. El objetivo de este trabajo fue la búsqueda de biomarcadores microbiológicos, bioquímicos y/o inmunológicos que nos ayudasen a comprender el mecanismo de dicho efecto probiótico y que se pudieran utilizar posteriormente en ensayos clínicos que impliquen un elevado número de pacientes.

¿Qué método utilizaron para ello?

Las mujeres reclutadas (n = 23) recibieron tres dosis diarias (109 ufc/dosis) de la cepa *Lactobacillus salivarius* PS2 durante 21 días. Se recogieron muestras de leche, sangre y orina antes y después de la intervención con el probiótico, que se emplearon para investigar un amplio espectro de parámetros microbiológicos, bioquímicos e inmunológicos.

¿Cuáles fueron las conclusiones del estudio?

Globalmente, los resultados mostraron que la ingesta de *L. salivarius* PS2 condujo a una disminución significativa en los valores de algunos parámetros de estrés oxidativo (muestras de sangre) y en la concentración de bacterias (leche), leucocitos (leche y sangre) e IL-8 (leche). Por otra parte, condujo a un aumento en las concentraciones de IgE, IgG3, EGF e IL-7 y a una modificación del perfil de electrolitos en leche y de ciertos lípidos en sangre. ■

“La administración oral de *L. salivarius* PS2 durante el último tercio del embarazo parece ser muy efectiva para prevenir mastitis infecciosas en una población susceptible de sufrir esta patología”



**LEÓNIDES
FERNÁNDEZ ÁLVAREZ**

Facultad de Veterinaria.
Universidad Complutense de
Madrid

El programa de comunicaciones orales de la Sesión de Usos Clínicos continuó con la presentación de otro estudio sobre la mastitis, esta vez a cargo de Leónides Fernández Álvarez, del Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos de la Universidad Complutense de Madrid y de Probisearch SL, quien expuso los resultados del trabajo ‘Prevención de mastitis infecciosas lactacionales mediante la administración oral de ‘*Lactobacillus salivarius* PS2’ a mujeres embarazadas’. Completan el equipo investigador Esther Jiménez y Juan M. Rodríguez, del mismo Departamento y Nivia Cárdenas, Rebeca Arroyo, Susana Manzano y Virginia Martín, de Probisearch SL (Madrid), así como David A. Beltrán, de Madrid Salud (Ayuntamiento de Madrid).

¿Qué objetivo se plantearon alcanzar con su investigación?

Algunos estudios previos han mostrado que la administración oral de ciertas cepas de lactobacilos puede ser una alternativa eficaz para el tratamiento de las mastitis infecciosas. En este contexto, en nuestro estudio evaluamos el potencial de *Lactobacillus salivarius* PS2 para prevenir la mastitis cuando se administra oralmente en las últimas semanas del embarazo a mujeres que han sufrido mastitis infecciosa al menos en un embarazo previo.

¿Cuántas gestantes participaron en el proyecto y de qué forma se analizaron los datos?

En este estudio participaron 108 mujeres embarazadas que se asignaron aleatoriamente a uno de dos tratamientos. Las voluntarias asignadas al Grupo Probiótico (n=55) tomaron diariamente 9 log₁₀ unidades formadoras de colonias de *L. salivarius* PS2 a partir de la semana 30 de embarazo y hasta el parto. Aquellas asignadas al Grupo Control (n=53) tomaron un placebo. Las mujeres proporcionaron una muestra de leche para su análisis microbiológico y se evaluó la incidencia de mastitis durante los tres meses siguientes al parto.

¿Qué resultados observaron?

En total, tuvieron mastitis 44 de las 108 mujeres participantes (59%), pero el porcentaje de mujeres con mastitis en el Grupo Probiótico (25%, n=14) fue significativamente inferior al registrado en el Grupo Control (57%, n=30). Además, en aquellas mujeres que tuvieron mastitis, los recuentos de bacterias en la leche obtenida de las mujeres del Grupo Probiótico fueron menores que en las del grupo placebo.

¿A qué conclusión les llevó esta información?

La administración oral de *L. salivarius* PS2 durante el último tercio del embarazo parece ser un método muy efectivo para prevenir la aparición de mastitis infecciosas en una población susceptible de sufrir esta patología. ■

“Los prebióticos mejoran los síntomas digestivos de forma similar a la dieta restrictiva”



MARIANELA MEGO SILVA

Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona

El estudio ‘Tratamiento de los síntomas digestivos funcionales: ¿dieta restrictiva o prebióticos?’ centró la intervención de Marianela Mego Silva, del Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron; el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd) y el Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona. De la investigación también han formado parte A. Bendezú, A. Accarino, F. Guarner y F. Azpiroz, del mismo Departamento Medicina, así como, W. Huamán y E. Saperas, del Servicio de Aparato Digestivo y Endoscopias del Hospital General de Cataluña; X. Merino, del Departamento de Radiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron, y E. Monclus e I. Navazo, del Instituto de Visualización, Realidad Virtual e Interacción de la Universidad Politécnica de Cataluña.

¿Qué ventajas y desventajas tiene la dieta frente a la ingesta de prebióticos?

La dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAPs) ha probado ser efectiva en pacientes con síndrome del intestino irritable (SII). Sin embargo, estas dietas poco flatulogénicas son difíciles de mantener a largo plazo y pueden afectar de forma negativa a la composición de la microbiota. Por otro lado, se ha demostrado que la ingesta de algunos productos fermentables no absorbibles (prebióticos) produce efectos beneficiosos en la microbiota.

¿Qué método han empleado en este estudio y cuántas personas han participado?

Fue un estudio controlado, randomizado, doble ciego que incluyó a 40 pacientes con SII y distensión abdominal. El estudio consistió en tres fases: pre-tratamiento (una semana), tratamiento (cuatro semanas) y post-tratamiento (dos semanas). Durante la fase de tratamiento, los participantes recibieron una dieta baja en FODMAPs y placebo (Grupo LFD), o dieta normal más prebiótico (Bimuno prebiotic powder, Clasad, London, UK; 2.8g/d; Grupo Prebiótico). Durante cada fase se registraron el número de evacuaciones diarias de gas con un marcador de eventos, los síntomas mediante un cuestionario diario tres días y el volumen de gas evacuado cuatro horas tras una comida, antes y al final del tratamiento.

¿Qué resultados significativos obtuvieron en la fase del pre-tratamiento?

Durante su dieta habitual, los pacientes presentaron síntomas leves/moderados, con una media de 15 ± 1 evacuaciones anales de gas al día. La recogida de gas tras una comida fue de 162 ± 15 mL. No se detectaron diferencias entre ambos grupos.

¿Y con los tratamientos?

Ambos tratamientos mejoraron los síntomas. El número de evacuaciones diarias de gas se redujo en el Grupo LFD (7 ± 1 , $p < 0,001$) pero no en el grupo prebiótico (15 ± 2 , $p = 0,385$ vs. pre-tratamiento). Ninguno de los dos tratamientos modificó el volumen de gas evacuado tras la comida (160 ± 29 y 140 ± 17 , respectivamente).

¿Y una vez finalizados?

Con el tratamiento prebiótico, pero no en el Grupo LFD, la mejoría sintomática persistió durante las dos semanas posteriores al tratamiento.

Y a modo de conclusión, ¿qué ventajas tiene el tratamiento de los síntomas digestivos funcionales con prebióticos?

Los prebióticos mejoran los síntomas digestivos de forma similar a la dieta restrictiva. ■

“El consumo de chicle tiene un claro beneficio sobre la producción de saliva, pero la suplementación probiótica no aporta nada adicional”



MIGUEL GUEIMONDE FERNÁNDEZ

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC)

La comunicación titulada ‘Suplementación de chicles con probióticos: estudio piloto de los efectos sobre la salivación y las propiedades de la saliva’ fue presentada por Miguel Gueimonde Fernández, del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). En esta investigación también han participado Laura Gueimonde, del Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Escuela de Odontología de la Universidad de Oviedo; Satu Vesterlund, María J. García-Pola y Seppo Salminen, de Functional Foods Forum, de la Universidad de Turku (Finlandia) y Eva Soderling, del Institute of Dentistry, Universidad de Turku.

¿Se conoce el impacto que tiene sobre la salud oral el uso de probióticos?

El uso de probióticos para la mejora de la salud gastrointestinal ha sido objeto de numerosos estudios; sin embargo, su potencial impacto sobre la salud oral es menos conocido. Se han publicado efectos beneficiosos sobre la mucosa oral, el contenido en inmunoglobulinas o la inhibición de microorganismos cariogénicos.

¿Qué efecto tiene en relación a la salivación y cuáles son sus consecuencias?

Se ha sugerido un incremento de la salivación tras el consumo de alimentos probióticos. Una producción reducida de saliva se relaciona con diferentes manifestaciones clínicas, desde sensación de boca seca a mayor riesgo de caries y enfermedad periodontal. Sin embargo, pese a que un porcentaje significativo de la población sufre problemas de hiposalivación, el potencial impacto de los microorganismos probióticos en este campo apenas ha sido explorado.

¿Qué se perseguía con este estudio y en qué consistió?

El objetivo de este estudio fue determinar el impacto sobre la salivación y las propiedades de la saliva del consumo de chicles probióticos durante 12 semanas. Para ello, se realizó un estudio piloto paralelo, doble-ciego y controlado con placebo en el que 54 voluntarios adultos con hiposalivación se asignaron aleatoriamente a cada uno de tres grupos experimentales: En el Grupo A (n=19) masticaron dos veces al día (30 minutos) chicles con xilitol; en el Grupo B (n=15) recibieron los mismos chicles suplementados con Bifidobacterium lactis Bb12, y en el Grupo C (n=18) masticaron chicles con Lactobacillus rhamnosus LGG y las cepas de Bifidobacterium longum 46 y 2C. Se realizaron exámenes clínicos, entrevistas personales, sialometrías y recogidas de saliva al inicio del estudio y tras uno, dos, tres y cuatro meses.

¿Qué destacaría de los resultados finales del estudio?

Los resultados obtenidos mostraron un claro efecto beneficioso del consumo de chicle sobre la producción de saliva y sus propiedades. Sin embargo, no se observó ningún beneficio adicional tras la suplementación probiótica.

“*L. plantarum* I1001 ha resultado ser útil en la prevención de recurrencias de candidiasis vaginal”



CELIA PRIETO

Gynea Laboratorios

Un estudio sobre el *Lactobacillus plantarum* I1001 en la prevención de la candidiasis vulvovaginal recurrente liderado por Celia Prieto, de Gynea Laboratorios, ha centrado la última de las comunicaciones orales de la sesión de usos clínicos. En esta investigación también han participado S. Palacios y N. Salas, del Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer de Madrid; J. M. Fernández-Moya, del Instituto de Medicina EGR de Madrid; M. Bajona, de Gynea Laboratorios y J. Espadaler, de AB-Biotics S.A., de Barcelona.

¿Qué incidencia tiene la vulvovaginitis en Europa?

La micosis es la primera causa de vulvovaginitis en Europa. Se calcula que alrededor del 75% de las mujeres presentará al menos un episodio a lo largo de su vida; la mitad de estas mujeres presentará una recurrencia y alrededor de un 5-15% desarrollará candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR).

¿Qué perseguía este estudio?

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de un probiótico vaginal, *Lactobacillus plantarum* I1001 (CECT7504), en la disminución de las recurrencias de candidiasis vaginal, como tratamiento coadyuvante al antimicótico.

¿Qué método emplearon para el análisis?

Fue un estudio abierto, prospectivo y comparativo sobre la efectividad y comodidad de aplicación del probiótico vaginal *Lactobacillus plantarum* I1001 inmediatamente después de tratamiento de candidiasis vulvovaginal aguda (clotrimazol 500 mg), comparado con un grupo control sin probiótico. Se incluyó a 55 pacientes, de las cuales 33 recibieron el probiótico vaginal *L. plantarum* I1001, a razón de un comprimido vaginal tres veces por semana, a días alternos, durante dos meses.

¿Cuáles fueron los resultados tras la utilización de *L. plantarum* I1001?

La utilización del probiótico vaginal *L. plantarum* I1001 post tratamiento antimicótico redujo todos los síntomas vaginales evaluados (leucorrea, eritema, edema, escozor, prurito, dolor y mal olor) de forma significativa a los 14 días (Prueba de McNemar; $p \leq 0.008$). Se observó un 65,5% de cambio relativo frente al control en la fracción de mujeres libres de recidivas a los seis meses (Hazard-Ratio = 3.30; [IC 95%: 1.12-9.73]; $p=0.030$). El probiótico vaginal *L. plantarum* I1001 fue muy bien tolerado por las pacientes.

¿A qué conclusión se llegó tras conocer estos resultados?

L. plantarum I1001 ha resultado ser útil en la prevención de recurrencias de candidiasis vaginal, como tratamiento coadyuvante al antimicótico. ■

“Las TregsDP8 α desempeñan un papel fundamental en la prevención o el control de la inflamación de colon, lo que abre el camino para nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas frente a la EII”



GUILLAUME SARRABAYROUSE

Unidad de Investigación del Hospital Universitari Vall D'Hebron

La Sesión de Inmunonutrición comenzó con la conferencia de Guillaume Sarrabayrouse, de la Unidad de Investigación del Hospital Universitari Vall D'Hebron sobre 'Human regulatory T-Cells'. La responsable de moderar la intervención fue Ascensión Marcos, del Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN- CSIC). Durante su exposición, el autor señaló que las Tregs DP8 α representan una nueva herramienta para evaluar el impacto en los estados de salud y enfermedad de seres humanos de la composición de la microbiota intestinal y de las Tregs inducidas en el colon.

¿Qué función desempeña la supresión activa de células T reguladoras (Tregs)?

En estudios con modelos murinos, la supresión activa de células T reguladoras (Tregs) Foxp3 ha resultado ser un mecanismo fundamental en la homeostasis del colon.

¿Cómo fueron los resultados con animales?

Resultados previos con ratones demostraron la inducción de Tregs Foxp3 secretoras de IL-10 por parte de miembros del género *Clostridium* de la microbiota fecal.

En humanos, ¿cuáles fueron los cambios?

En humanos, los cambios en la proporción del grupo *Clostridium leptum fecal* y, en particular, de *Faecalibacterium prausnitzii* (*F prau*) se asocian con enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Sin embargo, se desconoce si tales alteraciones contribuyen a una inflamación no controlada o son el resultado de ésta, o si la inflamación puede surgir como resultado de una inducción interrumpida de las Tregs.

¿Algo que destaque en el estudio?

Hemos observado que los linfocitos CD4CD8 $\alpha\alpha$ (DP8 α TCR β) Foxp3 negativos presentes en la lámina propia del colon de los humanos comparten la mayoría de marcadores reguladores y funciones de las Treg Foxp3 negativas y secretan IL-10. Sorprendentemente, la mayoría de estas células, a pesar de mostrar una gran diversidad de receptores de linfocitos T (TCR) β , distinguieron las *F prau* mediante la expresión restringida de CMH de clase II.

¿Y qué ocurrió con los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

Los pacientes con EII con una proporción reducida de *F prau* también presentaban en su microbiota fecal porcentajes menores de células T DP8 α en la mucosa inflamada del colon, en comparación con la mucosa del colon de individuos sanos.

¿Algún otro hallazgo?

También observamos la presencia de Tregs DP8 α específicas de *F prau* en la sangre y un descenso significativo de estas células en pacientes con EII, en comparación con los controles sanos.

¿Qué importancia tiene este estudio?

Estos hallazgos sugieren que las TregsDP8 α del colon se ven localmente inducidas mediante el reconocimiento afin de *F prau* y desempeñan un papel fundamental en la prevención o el control de la inflamación de colon, lo que abre el camino para nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas frente a la EII.

¿Qué utilidad tienen las Tregs DP8 α en los humanos?

Estos datos también demuestran la divergencia existente entre ratones y humanos con respecto al subgrupo de Tregs secretoras de IL-10 inducidas en la mucosa del colon por las bacterias del género *Clostridium*. Es importante señalar que las Tregs DP8 α representan una nueva herramienta para evaluar el impacto en los estados de salud y enfermedad de seres humanos de la composición de la microbiota intestinal y de las Tregs inducidas en el colon. ■

“El *Lactobacillus fermentum* CECT5716 evitó el incremento de presión arterial sistólica y mejoró los episodios de disfunción endotelial inducida por tacrolimus”



**MARTA TORAL
JIMÉNEZ**

Facultad de Farmacia.
Universidad de Granada

El programa de comunicaciones orales de la Sesión de Inmunonutrición se inició con la intervención de Marta Toral Jiménez, del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. En su exposición presentó los resultados de un trabajo sobre la función crítica de los linfocitos T en el efecto protector del '*Lactobacillus fermentum* CECT5716' ante la disfunción endotelial inducida por tacrolimus. El estudio ha sido desarrollado por un equipo del que también forman parte Manuel Sánchez, del mismo departamento, al igual que Miguel Romero, Juan Duarte, Rosario Jiménez y Julio Gálvez, pertenecientes, al mismo tiempo, al Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Completan el grupo científico Francesca Algieril y Alba Rodríguez-Nogales, de la Facultad de Farmacia y del Centro de Investigación Biomédica de Granada; Natalia Chueca-Porcuna, del Hospital Universitario San Cecilio (Granada); Francisco Pérez-Vizcaíno, miembro del Departamento de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid, del CIBER Enfermedades Respiratorias y del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM) de Madrid, y Mónica Olivares, del Departamento de Investigación de Biosearch (Granada).

¿Qué efectos se asocian al uso de tacrolimus y por qué un estudio sobre el uso asociado de *Lactobacillus fermentum* CECT5716?

El tacrolimus puede causar hipertensión y disfunción endotelial al reducir la cantidad de linfocitos T y aumentar la polarización e inflamación de linfocitos colaboradores-17 (Th-17). El *Lactobacillus fermentum* CECT5716 (LC40) modula el sistema inmunológico de los seres humanos. El objetivo de este estudio era analizar los efectos del LC40 en los cambios de presión sanguínea y función endotelial inducidos por el tacrolimus en ratones, con especial atención a la participación de los linfocitos T.

¿Qué datos observaron con su análisis?

El tacrolimus (1 mg/kg y día durante siete días) incrementa la presión arterial sistólica, algo que se evitaba en parte gracias al LC40 (5x10⁸ UFC/día). La relajación dependiente de endotelio debida a la acetilcolina también se ve afectada por el tacrolimus. La incubación con tempol, un mimético de la superóxido dismutasa, eliminó las alteraciones en la relajación debida a la acetilcolina. El tacrolimus también incrementó la tinción de la aorta con dihidroetidio, así como los niveles de ARNm en las subunidades NOX1 y NOX4 del sistema NADPH oxidasa en la aorta. Asimismo, el tacrolimus incrementó la fosforilación vascular del I κ B α y los niveles de ARNm en TNF α e IL-6, pero redujo los niveles de ARNm en IL-10 y la expresión proteica de FOXP3+. El tacrolimus también redujo la proporción de Tregs y elevó la proporción de Th-17.

¿Y en relación al tratamiento con *Lactobacillus fermentum* CECT5716?

El tratamiento con LC40 evitó la alteración de respuestas vasodilatadoras dependientes de endotelio debidas a la acetilcolina, anuló la generación de superóxido causada por la NADPH oxidasa vascular y el aumento de niveles de ARNm en TNF α , así como la activación de IL-6 y NF κ B, al tiempo que aumentó la expresión de IL-10 y FOXP3+. El LC40 resolvió el desequilibrio entre Th-17 y Treg inducido por el tacrolimus.

¿A qué conclusión llegaron a partir de estos resultados?

El LC40 evitó el incremento de presión arterial sistólica y mejoró los episodios de disfunción endotelial inducida por tacrolimus. Estos efectos parecen estar asociados con la reducción del estrés oxidativo vascular y de la inflamación vascular como resultado de una menor polarización de los Th-17 y una mayor polarización de los Tregs. ■

“El uso de *Lactobacillus plantarum* 3547 en personas obesas es capaz de incrementar la respuesta inflamatoria en caso de infección”



MARÍA TABERERO URBIEA

Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (Madrid)

El programa de comunicaciones orales diseñado dentro de la Sesión de Inmunonutrición continuó con la exposición de María Taberero Urbieto, del Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Desde este centro, un equipo que completan Carlota Largo Aramburu, Víctor Caz Bonillo y Mónica Santamaría Ramiro, también del Departamento de Cirugía Experimental, y Bricia López Plaza y Carmen Gómez Candela, del grupo NUTRINVEST (Investigación en Nutrición y Alimentos Funcionales), ha desarrollado un estudio sobre el efecto de *Lactobacillus plantarum* 3547 en el restablecimiento de la respuesta inflamatoria asociada a la obesidad. El trabajo ha contado con el apoyo del Grupo CARINSA, a través del proyecto HENUFOOD (CEN- 20101016) del programa CENIT, del Ministerio de Economía y Competitividad de España.

¿Qué ocurre con la respuesta inflamatoria en las personas con obesidad y qué papel pueden desempeñar los probióticos en su regulación?

En los individuos con obesidad los niveles basales de marcadores inflamatorios se ven incrementados; sin embargo, la respuesta inflamatoria frente a una infección es deficiente. En este sentido, la microbiota intestinal juega un papel clave en la modulación de la respuesta inmune y, dada su relativa plasticidad, es una diana terapéutica mediante probióticos, como *Lactobacillus plantarum* 3547 (Lp3547).

Teniendo esto en cuenta, ¿con qué objetivo desarrollaron su estudio?

Queríamos evaluar, precisamente, el potencial de Lp3547 en el restablecimiento la respuesta inflamatoria en individuos obesos.

¿Qué método emplearon para ello?

Obtuvimos 30 muestras de sangre de voluntarios que habían consumido diariamente, durante 12 semanas, una cápsula de Lp3547 (10x10⁹ ufc/d) o de placebo (maltodextrina). Mediante gradiente de ficol, se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) que fueron incubadas con/sin LPS. Tras seis horas, se recolectaron los sobrenadantes, donde se determinaron concentraciones de citoquinas (IL6, IL1b, IL10 y TNFa) mediante citometría de flujo.

¿Qué observaron en su análisis?

En todos los casos, las células mononucleares de sangre periférica liberaron citoquinas en respuesta al LPS. En el Grupo Placebo, la concentración de TNFa fue significativamente menor en los individuos obesos que en los normopeso, y en las concentraciones de IL6 e IL10 se observó la misma tendencia, que también se produjo en IL1b y TNFa del Grupo Probiótico, pero no en IL6, y en ningún caso las diferencias entre individuos con distinto IMC fueron significativas.

¿Qué se puede concluir a partir de estos resultados?

Estudios previos habían descrito que Lp3547 es capaz de reducir la inflamación basal en individuos obesos. En nuestro estudio preliminar proponemos que, además de eso, es capaz de incrementar la respuesta inflamatoria en caso de infección. ■

“Nuestro estudio demuestra el efecto beneficioso de probióticos vivos y muertos en ratas hipercolesterolémicas, lo que apunta a su potencial terapéutico para evitar enfermedades cardiovasculares”



TERESA VEZZA

Departamento de Farmacología. Universidad de Granada

Una investigación sobre los efectos protectores de un tratamiento probiótico en un modelo con ratas hipercolesterolémicas centró la intervención de Teresa Veza, del Departamento de Farmacología, CIBER-EHD, CIBM, ibs.GRANADA (Universidad de Granada). Al mismo equipo pertenecen Alba Rodríguez-Nogales, Francesca Algeri, María Pilar Utrilla, María Elena Rodríguez-Cabezas y Julio Gálvez, coautores de un estudio en el que también han participado Ana Sañudo, Óscar Bañuelos y Mónica Olivares, del Laboratorio de Descubrimiento y Preclínica (Departamento de Investigación Biosearch, Granada), y Juan Duarte, miembro del Departamento de Farmacología, ibs.GRANADA

¿Cuál es el papel de los probióticos en el control de la hipercolesterolemia?

La hipercolesterolemia es uno de los factores que contribuyen en mayor medida al riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular. Se caracteriza por unos niveles elevados de colesterol total y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), con un descenso en los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), y se asocia a niveles anormales de lípidos. Existen muchos medicamentos en el mercado para el tratamiento de esta alteración, pero pueden acarrear efectos secundarios no deseados. En este contexto, se ha postulado que los probióticos pueden ser potencialmente útiles, debido a sus efectos reductores del colesterol.

En este contexto, ¿qué objetivo perseguía su investigación?

Nuestro estudio trata de investigar el efecto de dos probióticos en distintas condiciones, vivos y muertos, en ratas que reciben una dieta alta en colesterol (1%).

¿Qué método emplearon en su análisis?

Dividimos un grupo de ratas Wistar en tres subgrupos experimentales diferentes: ratas sanas, hipercolesterolémicas e hipercolesterolémicas en tratamiento. Las ratas en tratamiento recibieron por vía oral *Lactobacillus reuterii* CECT8605 y *Bifidobacterium breve* CECT8606, vivos o muertos, en dosis de 2×10^9 UFC/día durante 23 semanas. Se controló semanalmente el peso corporal de las ratas, el consumo de alimento, el colesterol total en suero, las concentraciones de LDL y HDL y las concentraciones de glucosa e insulina. La significación estadística se fijó en $p < 0,05$.

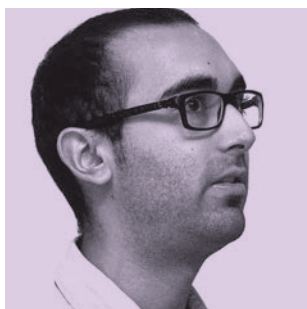
¿Qué resultados obtuvieron?

Los tratamientos probióticos no tuvieron efecto en la evolución del peso ni en el consumo de alimento. Aunque los tratamientos no lograron reducir el colesterol total en comparación con el grupo control sin tratamiento, sí lograron mejorar por completo la relación LDL/HDL, un factor de riesgo significativo para las enfermedades cardiovasculares, sin diferencias estadísticas con el grupo control sano. Asimismo, los niveles de glucemia basales también mejoraron de manera significativa tras los tratamientos con probióticos, y se observó que *B. breve* también logró reducir de forma significativa la concentración de insulina en plasma.

¿Qué efectos permitieron constatar estos datos?

El estudio demuestra el efecto beneficioso de probióticos vivos y muertos en ratas hipercolesterolémicas, lo que apunta a su potencial terapéutico para evitar enfermedades cardiovasculares. ■

“Existe una interacción directa entre el prebiótico de GOS-cc/FOS-cl y el virus que impide la detección *in vitro* de este último”



**IGNASI AZAGRA
BORONAT**

Facultad de Farmacia.
Universidad de Barcelona

El estudio '*In vitro* anti-rotavirus blocking activity of scGOS/lcFOS' centró la intervención de Ignasi Azagra Borona, de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. En esta investigación también han participado A. Escalada, M. Adrover, A. Franch, Castell M. y F. J. Pérez-Cano, del Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona y del Instituto de Investigación en Nutrición y Seguridad Alimentaria (INSA), así como K. van Limpt, K. Knipping y J. Garssen, de Nutricia Research, Utrecht, Países Bajos.

¿Qué papel juega la mezcla prebiótica de galacto-oligosacáridos de cadena corta (GOS-cc) y fructo-oligosacáridos de cadena larga (FOS-cl)?

Una mezcla prebiótica de galacto-oligosacáridos de cadena corta (GOS-cc) y fructo-oligosacáridos de cadena larga (FOS-cl) en proporción 9:1, que ha sido capaz de modular un proceso de diarrea inducida por rotavirus (RV) en un modelo de rata lactante con infección de RV, redujo también la eliminación vírica de forma significativa. Este efecto puede haber sido causado por una unión entre las partículas del RV y la molécula prebiótica, lo que puede evitar la infección o inhibir la detección de partículas víricas mediante ELISA.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El propósito de este estudio era investigar la existencia de una unión entre una mezcla prebiótica de GOS-cc/FOS-cl en proporción 9:1 y las partículas de RV para aclarar el mecanismo de acción que interviene en su función protectora preclínica frente a la infección por RV.

¿Cómo se desarrolló el trabajo?

Se prepararon diluciones de SA11 y EDIM en PBS-Tween 1% con una concentración de 5x10⁴ partículas/ml. Se prepararon diferentes diluciones de esta mezcla prebiótica, junto con otras mezclas *in vivo* (0,8 g de prebiótico/100 g de peso corporal/día) y se añadieron al virus en distintas concentraciones (1/2, 1/3, 1/6 o 1/60). Las diferentes combinaciones se incubaron durante 30 minutos. Se calculó la cantidad de partículas víricas no recubiertas mediante ELISA. El estándar fue una dilución de SA11 o EDIM con una concentración de 5x10⁴ partículas/ml.

¿Cuáles fueron los resultados más destacados?

La detección de partículas de RV mediante ELISA se vio inhibida en función de la dosis administrada al mezclarse con el prebiótico estudiado.

¿Qué se ha conseguido con este estudio?

Los resultados demuestran que existe una interacción directa entre el prebiótico de GOS-cc/FOS-cl y el virus que impide la detección *in vitro* de este último. Queda por averiguar el tipo, especificidad y estabilidad de esta interacción entre el RV y esta mezcla *in vivo* en particular. ■

“Un suplemento diario con una combinación de una mezcla prebiótica de GOS-cc/FOS-cl 9:1 y *Bifidobacterium breve* M-16V es altamente efectiva en la modulación de la diarrea inducida por rotavirus”



MARÍA DEL MAR RIGO ANDROVER

Facultad de Farmacia.
Universidad de Barcelona

La comunicación oral de María del Mar Rigo Adrover, de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, permitió conocer los resultados del estudio ‘A symbiotic (*b. breve* m-16 and scGOS/lcFOS) supplementation in early life protects from rotavirus infection’. En esta investigación también han participado S. Saldaña-Ruiz, A. Franch, M. Castell y F. J. Pérez-Cano, del Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona y del Instituto de Investigación en Nutrición y Seguridad Alimentaria (INSA); así como K. van Limpt, K. Knipping y J. Garssen, de Nutricia Research, Utrecht, Países Bajos.

¿Qué consecuencias tiene el rotavirus (RV) en la actualidad?

Los rotavirus (RV) del grupo A son la principal causa de diarrea con deshidratación grave en niños de corta edad en todo el mundo. Existen algunas evidencias que apuntan a que la lactancia materna y el uso de probióticos y prebióticos concretos puede evitar o atenuar el proceso diarreico.

¿Qué se buscaba con este estudio?

El propósito de este estudio es establecer el efecto en la modulación de diarrea inducida por RV de un suplemento de galacto-oligosacáridos de cadena corta (GOS-cc) y fructo-oligosacáridos de cadena larga (FOS-cl) 9:1 en combinación con *Bifidobacterium breve* M-16V (agente simbiótico) en un modelo de rata lactante con infección de RV.

¿Qué métodos se emplearon?

Se inoculó un grupo de ratas Lewis lactantes con SA11 en el séptimo día de vida y se les administró el agente simbiótico por vía oral o mediante vehículo entre los días 3 y 21. Se evaluaron los parámetros clínicos (incidencia y gravedad de la diarrea) y la respuesta inmune específica de la mucosa (título de anticuerpos específicos del rotavirus y eliminación del virus).

¿Cuáles fueron los resultados?

Aunque por su parte el elemento prebiótico presente en el agente simbiótico indujo heces blandas, la combinación simbiótica logró modular la incidencia y gravedad de la diarrea causada por RV. El agente simbiótico también evitó el aumento de peso fecal inducido por RV.

¿Qué respuesta inmune se obtuvo?

En lo relativo a la respuesta inmune al RV, los animales que recibieron el suplemento simbiótico alcanzaron los mismos niveles de anticuerpos específicos que los animales infectados que no recibieron el suplemento (grupo NS), y reflejaron títulos incluso mayores de IgM en suero en el día 14. La eliminación del virus también se vio modulada por el agente simbiótico y sus niveles llegaron a ser hasta 10 veces menores que en el grupo NS.

¿Qué pudo demostrarse con este estudio?

Estos resultados demuestran que un suplemento diario con una combinación de una mezcla prebiótica de GOS-cc/FOS-cl 9:1 y *Bifidobacterium breve* M-16V es altamente efectiva en la modulación de la diarrea inducida por rotavirus en estudios preclínicos. ■

“La caracterización de la microbiota mediante pirosecuenciación mostró que los tratamientos con probióticos incrementaban la diversidad bacteriana”



ALBA RODRÍGUEZ-NOGALES

Departamento de Farmacología. Universidad de Granada

‘Estudio comparativo de los efectos de *Escherichia coli* Nissle 1917 y *Lactobacillus salivarius* ssp. *Salivarius* CECT5713 sobre la composición de la microbiota intestinal y la expresión del ARNm en un modelo de colitis DNBS en ratones’. Éste es el título de la intervención de Alba Rodríguez-Nogales, del Departamento de Farmacología de la Universidad de Granada en el programa de comunicaciones orales de la Sesión de Inmunonutrición. En la investigación también han participado Francesca Algieri, Teresa Vezza, José Garrido-Mesa, Natividad Garrido-Mesa, María Pilar Utrilla, María Elena Rodríguez-Cabezas y Julio Gálvez, del Departamento de Farmacología, CIBER-EHD, CIBM, de la Universidad de Granada; así como Natalia Chueca, Federico García y Julio Gálvez, del Departamento de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio, Instituto Biosanitario de Investigación de Granada.

¿Qué se busca con este trabajo de investigación?

No todos los probióticos presentan los mismos efectos biológicos, y sus propiedades inmunomoduladoras específicas pueden contribuir a dicha diferenciación. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es comparar los efectos *in vivo* de dos probióticos: *Escherichiacoli* Nissle 1917 y *Lactobacillussalivarius* CECT5713 en un modelo de colitis DNBS en ratones.

¿Cómo se desarrolló el estudio?

Se administró por vía oral *Escherichiacoli* Nissle 1917 y *Lactobacillussalivarius* CECT5713 (5x10⁸UFC) a ratones CD1 durante 20 días antes de inducir colitis por DNBS (3 mg/ratón). También se incluyeron grupos de ratones sin colitis y de ratones con colitis no tratados. El proceso inflamatorio se evaluó mediante el peso corporal, peso/longitud del colon y PCR cuantitativa de los marcadores inflamatorios y del micro-ARN. Se analizaron los cambios en las poblaciones de microbiota intestinal y diferentes parámetros ecológicos de biodiversidad mediante pirosecuenciación. Se estableció la significación estadística en p<0,05.

¿Qué cambios se produjeron?

Ambos probióticos lograron modificar la expresión colónica de diferentes citoquinas (IL-1 β , T-NF- α , MMP-2, MUC-3 y OCLN) y micro-ARNs (miR-155, miR-150, miR-223, miR-375 y miR-143). Por último, la caracterización de la microbiota mediante pirosecuenciación mostró que los tratamientos con probióticos incrementaban la diversidad bacteriana, alteraban los diferentes parámetros ecológicos e invertían la disbiosis causada por la colitis DNBS.

Tras el análisis, ¿qué utilidad tienen *Escherichiacoli* Nissle 1917 y *Lactobacillus salivarius* CECT5713?

Los agentes *Escherichiacoli* Nissle 1917 y *Lactobacillus salivarius* CECT5713 lograron mejorar las alteraciones inducidas por DNBS en la expresión de diferentes marcadores inflamatorios y micro-ARNs, así como incrementar la diversidad bacteriana intestinal. ■

“El eje cerebro-intestino-microbiota desempeña una función fundamental a la hora de regular las respuestas al estrés”



TIMOTHY G. DINAN

Departamento de Psiquiatría y Ciencia Neuroconductual. University College Cork. Irlanda

La sesión de Microbiología y Veterinaria se inició con una enriquecedora conferencia impartida por el prestigioso profesor Timothy Dinan, de la University College Cork (Irlanda) bajo el título 'El eje cerebro-intestino-microbiota: el enfoque de los psicobióticos'. En la ponencia, moderada por Rufino Jiménez, del Departamento de Biotecnología de los Alimentos del Instituto de la Grasa de Sevilla, el profesor Dinan explicó el potencial de los psicobióticos "a la hora de controlar los trastornos relacionados con el estrés".

¿Qué relación existe entre los microbios intestinales y la bioquímica del cerebro?

Existen ciertos compuestos bacterianos neuroactivos, como el caso de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que producen GABA; *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Lactococcus* y *Lactobacillus*, que producen serotonina; *Escherichia* y *Bacillus*, que segregan norepinefrina, entre otros.

¿Qué estrategias se emplean para investigar la función del eje microbiota-intestino-cerebro sobre la salud y la enfermedad?

En este campo se han puesto en marcha diferentes líneas de análisis, entre las que destacan los estudios con animales libres de gérmenes, estudios de infección, estudios con probióticos, estudios con antibióticos y estudios de trasplante de heces. En los estudios con ratones libres de gérmenes, se investiga con animales con diferentes fenotipos que afectan a su comportamiento y capacidad cognitiva (reconocimiento y memoria, sociabilidad, ansiedad, capacidad motora y de acalado), así como a su perfil neurobioquímico, por ejemplo, en lo referente al factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), serotonina, corticotropina, transcripción neuronal o neurotransmisión.

¿Qué se ha observado gracias a este tipo de estudios?

Por ejemplo, una asociación entre niveles reducidos de factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) y una respuesta exagerada al estrés. El FNDC es una neurotrofina que apoya el crecimiento y la supervivencia de las neuronas, y en animales libres de gérmenes hemos observado una presencia reducida de FNDC en comparación con animales del grupo control, y en estos animales libres de gérmenes se aprecia una respuesta alterada al estrés. Por otro lado, un estudio realizado en 2013 mediante una prueba con tres cámaras y tres fases reflejaba cómo la distinta composición microbótica en ratones

afectaba a su capacidad de socialización.

¿Cuál fue el procedimiento que llevó a esa conclusión?

En la primera fase, de habituación, el ratón explora una caja con tres cámaras durante 10 minutos. A continuación, en una segunda prueba, se comprueba si el ratón pasa más tiempo en una cámara en la que ya hay otro ratón o en una vacía. Por último, se verifica si el ratón que se está estudiando pasa más tiempo en la cámara que contiene al ratón que llevaba ya un tiempo en ella o en la otra, en la que se ha introducido un nuevo ratón, que le resulta "extraño".

Gracias a este tipo de investigaciones se ha descubierto cierta relación entre la depresión y la microbiota intestinal...

Sí. Se estudió la diversidad de la microbiota de ratones en un modelo de depresión por separación materna, y se descubrió un mayor tránsito colónico, permeabilidad intestinal, inflamación de la mucosa y cambios en la morfología colónica en los ratones separados de sus madres. Pero resulta más interesante todavía observar que también se registraron cambios en la diversidad de la microbiota con respecto al grupo control. Por otro lado, en un estudio con ratas que recibieron un trasplante de microbiota de humanos con depresión se observó, por una parte, un comportamiento de anhedonia y, por otra, de ansiedad, en los animales con microbiota humanizada, en comparación con un grupo control.

¿La utilización de probióticos podría ser efectiva a la hora de paliar estos efectos?

En modelos de estrés comparados con modelos de control se ha observado que el uso de probióticos puede reducir los niveles de corticosterona inducidos por el estrés y, con ello, la ansiedad y la desesperanza.

¿Qué conclusiones destacaría de todo lo observado a partir las investigaciones sobre el lla-

En un estudio con ratas que recibieron un trasplante de microbiota de humanos con depresión se observó, por una parte, un comportamiento de anhedonia y, por otra, de ansiedad

mado eje cerebro-intestino-microbiota?

Por una parte, que parece claro que el eje cerebro-intestino-microbiota desempeña una función fundamental a la hora de regular las respuestas al estrés. En esta misma línea, observamos cómo los microbios intestinales tienen una influencia clave en el desarrollo cerebral y del comportamiento. Asimismo, los psicobióticos han demostrado su potencial a la hora de controlar los trastornos relacionados con el estrés, y puede que sean capaces de mejorar las capacidades cognitivas. ■

Los psicobióticos han demostrado su potencial a la hora de controlar los trastornos relacionados con el estrés, y puede que sean capaces de mejorar las capacidades cognitivas

“Algunos estudios en modelos animales han demostrado que los oligosacáridos de la leche de cabra tienen el potencial de influir en la composición microbiana”



ALFONSO CLEMENTE JIMENO

Departamento de Fisiología y Bioquímica de la Nutrición Animal (CSIC)

‘El efecto bifidogénico de los oligosacáridos de la leche de cabra depende de sus características estructurales’. Éste es el título con el que se abrió la ronda de comunicaciones orales programadas dentro de la Sesión de Microbiología y Veterinaria. La exposición corrió a cargo de Alfonso Clemente Jimeno, del Departamento de Fisiología y Bioquímica de la Nutrición Animal (CSIC), autor del trabajo, junto a M.C. Marín-Manzano e I. Martín-García, también de la Estación Experimental del Zaidín (CSIC), en Granada; A. Martín-Ortiz, A.I. Ruiz-Matute y M.L. Sanz, del Instituto de Química Orgánica General (CSIC) de Madrid; D. Barile, perteneciente al Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de California en Davis (EEUU), y F.J. Moreno, miembro del Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CSIC-UAM) de Madrid.

¿En qué medida la leche de cabra puede tener propiedades prebióticas?

La leche de cabra y los lácteos son elementos importantes en la dieta mediterránea debido a sus propiedades nutritivas y de fomento de la salud. Recientemente se ha observado un renovado interés por sus constituyentes bioactivos, incluidos los oligosacáridos con potenciales propiedades prebióticas. Desde un punto de vista estructural, los oligosacáridos de la leche de cabra (OLC) presentan similitudes significativas con los oligosacáridos de la leche humana. Algunos estudios en modelos animales han demostrado que los OLC tienen el potencial de influir en la composición microbiana y pueden reducir los procesos inflamatorios en el tracto gastrointestinal.

¿Qué método siguieron para desarrollar su estudio?

En este trabajo se ha empleado una metodología mediante cromatografía líquida de interacción hidrofílica combinada con espectrometría de masas para la separación y cuantificación de los principales OLC (carbohidratos ácidos, neutros y fucosilados) en distintas etapas de la lactancia, desde el calostro hasta el día 40.

¿Qué observaron en relación a los OLC?

La mayor concentración de OLC se observó en las muestras de calostro, en las que se identificaron hasta 78 oligosacáridos diferentes mediante espectrometría de masas con analizador de tiempo de vuelo con nanocromatografía líquida en chip¹. Durante los primeros días de la lactancia se observó un descenso significativo en los OLC neutros. Asimismo, se advirtieron cambios en los perfiles cromatográficos y una abundancia relativa de OLC en las distintas etapas de la lactancia. Además, mediante el uso de muestras fecales de ocho bebés donantes (de 6 meses a 2 años de edad), se llevaron a cabo estudios de incubación in vitro de los oligosacáridos del calostro de la cabra y de los OLC (30 días de lactancia) para compararlos con los galacto-oligosacáridos comerciales.

¿Cuáles fueron los resultados de su trabajo?

Los oligosacáridos del calostro de la cabra no tuvieron efecto en el crecimiento de los diferentes grupos bacterianos estudiados, mientras que los OLC ejercieron un fuerte efecto bifidogénico. Dicho efecto dependía de los niveles basales de bifidobacterias. Estos datos apoyan la hipótesis de la relación directa entre la composición de los OLC y sus propiedades bifidogénicas. ■

¹ Martín-Ortiz A; Barile D; Salcedo J; Bunyatratchata A; Moreno FJ; Martín-García I; Clemente A; Sanz ML; Ruiz-Matute A.I. (2015). ‘Characterization of goat colostrum oligosaccharides by Nano-Liquid Chromatography on chip Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry and Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography-Quadrupole Mass Spectrometry’. J Chrom A (en prensa).

“El probiótico bucodental *Streptococcus dentisani* tiene una doble función anti-caries: la inhibición del crecimiento de bacterias cariogénicas y la neutralización de ácidos”



**ANNY JOHANNA
CAMELO CASTILLO**

Fundación FISABIO, Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP)

Los asistentes al Workshop tuvieron ocasión de conocer, en la Sesión de Microbiota y Veterinaria, los resultados de un estudio sobre la ‘Caracterización de la doble función anti-caries del probiótico bucodental *Streptococcus dentisani*’. La encargada de presentar la comunicación oral fue Anny Carmelo-Castillo, del Área de Genómica y Salud-Grupo Microbioma Oral de la Fundación FISABIO, al que también pertenecen Arantxa López López y Álex Mira, co-autores de la investigación, al igual que Rubén Cebrián Castillo y Manuel Martínez Bueno, del Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada.

¿Cuál es la actividad del probiótico *Streptococcus dentisani*?

Se trata de una nueva especie del género *Streptococcus* aislada en nuestro laboratorio, en muestras de placa dental. Ha demostrado una potencial actividad probiótica, ya que inhibe el crecimiento de bacterias cariogénicas como *S. mutans* y *S. sobrinus*.

¿Dónde han puesto el foco en su investigación sobre esta nueva especie?

Mediante el análisis del genoma, se ha identificado una región de 20 Kb en la que se han detectado ORFs que, por similitud aminoacídica y contexto genómico, podrían corresponderse con diferentes bacteriocinas, así como genes de la ruta arginolítica de producción de amonio, como la arginina deiminasa.

¿Qué procedimientos utilizaron en el estudio y qué datos observaron?

A partir de sobrenadantes del probiótico, usando técnicas cromatográficas, MALDI-TOF-MS y huella peptídica, hemos logrado identificar al menos cinco péptidos que coinciden con las secuencias detectadas en la región de 20 Kb indicada anteriormente, a la que hemos denominado Oral Pathogens Defense Island (OPDI). Asimismo, obtuvimos perfiles transcriptómicos de *S. dentisani*, crecido en distintas condiciones de cultivo y en presencia/ausencia de *S. mutans*. El análisis de los genes expresados muestra la presencia de bacteriocinas, que mapearon a la OPDI, así como genes de regulación de pH, en concreto, genes funcionales activos para las enzimas de la ruta de degradación de la arginina.

¿Cuál será su siguiente paso en este sentido?

Actualmente estamos corroborando mediante qPCR los resultados obtenidos mediante transcriptómica, obteniendo los patrones de expresión tanto de las bacteriocinas como de los genes involucrados en la ruta de la arginina, que parecen expresarse cuando el pH del medio se vuelve ácido.

¿A qué conclusión han llegado con el trabajo desarrollado hasta ahora?

Los resultados muestran que *Streptococcus dentisani* tiene una doble acción probiótica: inhibición del crecimiento de bacterias cariogénicas y neutralización de ácidos. ■

“Hemos desarrollado un método para monitorizar en tiempo real el daño inducido por cepas toxigénicas de *C. difficile* sobre líneas intestinales de colon”



PATRICIA RUAS-MADIEDO

Instituto de Productos Lácteos de Asturias-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC)

Durante su intervención, Patricia Ruas-Madiedo presentó el trabajo titulado 'Escrutinio de potenciales probióticos y simbióticos para contrarrestar el efecto citotóxico de *Clostridium difficile* sobre HT29 mediante técnicas de monitorización en tiempo real', realizado junto a Lorena Valdés-Varela y Miguel Gueimonde. Los tres forman parte del Departamento de Microbiología y Bioquímica de Productos Lácteos, del Instituto de Productos Lácteos de Asturias-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC).

¿Cuál es la relevancia de un trabajo de estas características sobre *Clostridium difficile*?

Clostridium difficile es el agente causal de entre el 20 y el 30% de las diarreas asociadas al uso de antibióticos, y es el patógeno más frecuente en las diarreas nosocomiales. Los principales grupos de riesgo son pacientes hospitalizados y ancianos, pero la incidencia está aumentando en otras poblaciones no consideradas tradicionalmente de riesgo. El principal factor de virulencia de *C. difficile* es la producción de toxinas que incrementan la permeabilidad intestinal e inducen una respuesta inflamatoria; todo ello conduce a la formación de pseudomembranas en el colon y, en casos extremos, puede producir perforación intestinal, sepsis y muerte.

¿A qué necesidad responde la investigación que han desarrollado?

El tratamiento convencional contra las infecciones por *C. difficile* es el uso de antibióticos, pero éstos no evitan la recurrencia de la infección, y tampoco el daño causado por las toxinas. Por eso se están estudiando terapias alternativas y tratamientos adyuvantes para reducir los efectos causados por este patógeno. En nuestro grupo hemos desarrollado un método para monitorizar en tiempo real el daño inducido por cepas toxigénicas de *C. difficile* sobre líneas intestinales de colon.

¿Cómo han aplicado este método en el estudio?

En este trabajo presentamos la aplicación de esta técnica para realizar un escrutinio de 20 cepas de bifidobacterias y lactobacilos con potencial probiótico, así como combinaciones de cuatro cepas con tres sustratos prebióticos para contrarrestar el efecto tóxico causado por *C. difficile* sobre la línea HT29.

¿Qué observaron en su análisis?

Hemos comprobado que las cepas *B. longum* IPLA20022 y *B. breve* IPLA20006, en combinación con fruto-oligosacáridos de cadena corta, son los que tienen mayor capacidad para reducir el efecto tóxico de *C. difficile* productor de toxinas A y B. ■

“En la comparación entre tejido tumoral y adyacente de pacientes con cáncer de colon de Estados Unidos y España se observaron diferencias en la diversidad bacteriana para los individuos de un mismo país”



SUSANA DELGADO PALACIO

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC)

La cuarta comunicación oral de la Sesión de Microbiología y Veterinaria corrió a cargo de Susana Delgado Palacio, del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), que presentó un estudio sobre las diferencias en el microbioma asociado a tejido tumoral y tejido sano adyacente en pacientes con cáncer de colon en España y Estados Unidos. Delgado Palacio forma parte de un equipo científico multicéntrico integrado también por: Imane Allali y M. Andrea Azcarate-Peril (Department of Cell Biology and Physiology, and Microbiome Core Facility, University of North Carolina School of Medicine); Saaïd Amzazi (Laboratory of Biochemistry & Immunology, Faculty of Sciences, University Mohammed V, Rabat, Morocco); Aurora Astudillo (Instituto Universitario de Oncología del Hospital Universitario Central de Asturias); Hassan Ghazal (Laboratory of Genetics and Biotechnology, Faculty of Sciences of Oujda, University Mohammed Premier, Morocco); Jen Jen Yeh (Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill) y Temitope Keku (Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine).

¿Por qué decidieron desarrollar este trabajo?

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercero más común en el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer en Estados Unidos (EU) y España. En los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios del microbioma intestinal en esta patología, en la mayor parte de los casos, con muestras de heces. Se han observado alteraciones en la microbiota o disbiosis asociada al CRC y se ha propuesto un modelo microbiano para el desarrollo de inflamación crónica en la que estaría involucrada la microbiota intestinal.

¿Qué aporta este estudio?

En este trabajo se presenta la comparación del microbioma (composición microbiana y función inferida) determinado mediante secuenciación masiva y análisis bioinformático de amplicones del ARNr 16S, de tejido intestinal (sano y tumoral) obtenido durante resecciones de colon en pacientes con cáncer colorrectal en Estados Unidos y España.

¿Qué pudieron observar en el análisis?

En cuanto a la comparación entre tejido tumoral y adyacente, se observaron diferencias significativas en la diversidad bacteriana para los individuos de un mismo país, con una menor riqueza de especies en los tumores. La comparación entre ambos tipos de tejido en cada cohorte identificó posibles patógenos, como *Eikenella*, sobrerrepresentados en los tumores de Estados Unidos, mientras que *Fusobacterium* y *Campylobacter* fueron significativamente más relevantes en los tumores españoles. La predicción funcional reveló perfiles funcionales parecidos, pero con rutas metabólicas y enzimas diferencialmente representados en los tejidos tumorales.

¿Qué conclusión puede extraerse de la información obtenida?

En general, los datos mostraron diferencias composicionales entre ambas cohortes de estudio que deben de tenerse en cuenta previamente a abordar cualquier estudio del microbioma de cáncer colorrectal. ■

“*F. prausnitzii* ejerce una función protectora en la hipersensibilidad del colon, tanto en modelos agudos como crónicos de estrés”



REBECA MARTÍN ROSIQUE

Laboratorio de Interacciones Huésped-Probiótico y Comensales (INRA UMR1319, Micalis, Jouyen-en-Josas), Francia

Un estudio sobre los efectos antinociceptivos de *Faecalibacterium prausnitzii* en dos modelos no inflamatorios viscerales de simulación de síndrome del intestino irritable (SII) centró la exposición de la investigadora Rebeca Martín Rosique, del Laboratorio de Interacciones Huésped-Probiótico y Comensales (INRA UMR1319) de Micalis, Jouy-en-Josas (Francia). De él forman parte también R. Martín, S. Miquel, M. Thomas, L.G. Bermudez-Humaran y P. Langella, coautores del trabajo, al igual que A. Lashermes, A. Gelot, A. Eschalier, D. Ardid y F. A. Carvalho, de Farmacología Fundamental y Clínica del Dolor (NEURO-DOL), de Inserm/UdA (Clermont-Ferrand, Francia). Completan el equipo científico M. Gillet y V. Theodorou (Neurogastroenterología y Nutrición, INRA UMR1331, Toxalim, Toulouse, Francia).

¿Por qué decidieron desarrollar este trabajo?

El dolor visceral es una sensación difusa y punzante que puede estar relacionado con diferentes alteraciones funcionales del tracto gastrointestinal denominadas Síndrome del Intestino Irritable (SII). Este síntoma es un factor fundamental, debido a su enorme impacto en la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, el SII se caracteriza por una disbiosis que sugiere un impacto a largo plazo de la microbiota intestinal sobre la hipersensibilidad del colon (HSC). Es interesante destacar que se ha observado una menor proporción de *Faecalibacterium prausnitzii*, una bacteria comensal antiinflamatoria.

En este sentido, ¿cuál era el objetivo de su estudio?

Determinar si *F. prausnitzii* puede tener algún impacto en la hipersensibilidad del colon (HSC), con independencia de sus propiedades antiinflamatorias.

¿Qué método utilizaron para ello?

De acuerdo con nuestro propósito, evaluamos el efecto de *F. prausnitzii* en modelos de estrés en murinos mediante inmovilización parcial (grupo EIP) y separación materna neonatal (grupo ESMN). En el grupo EIP se envolvió a ratas Wistar con cinta de carroceros para inmovilizarlas y restringir sus movimientos corporales durante dos horas. En el grupo ESMN se separó a un grupo de crías C57Bl/AJ de su madre tras el parto. Los animales recibieron tratamiento oral con la cepa de referencia *F. prausnitzii* A2-165 o su supernatante. Para el cálculo del dolor visceral causado por HSC en ambos modelos se midieron las contracciones abdominales electromiográficas inducidas por la distensión colorrectal.

¿Qué datos proporcionaron los análisis?

Los grupos EIP y ESMN indujeron una mayor respuesta visceromotora (RVM). El tratamiento con *F. prausnitzii* redujo de forma significativa la RVM en ambos modelos. Sin embargo, el tratamiento con su supernatante no mostró tener efecto alguno.

¿Cuáles son, entonces, las conclusiones del estudio?

Estos resultados sugieren una función protectora antinociceptiva de *F. prausnitzii* en la hipersensibilidad del colon (HSC) tanto en modelos agudos como crónicos de estrés, lo que resalta el uso futuro potencial de esta bacteria como probiótico de nueva generación para el tratamiento de dolor abdominal en humanos. ■

“Al incluir *Lactobacillus pentosus* LB-31 en la dieta de cerdos en crecimiento encontramos menor porcentaje de animales con diarreas, un incremento del peso vivo final y mayor ganancia media diaria”



YANEISY GARCÍA-HERNÁNDEZ

Instituto de Ciencia Animal (ICA). Cuba

Un estudio sobre la actividad probiótica de *Lactobacillus pentosus* LB-31 en cerdos en crecimiento centro la intervención de Yaneisy García-Hernández, del Instituto de Ciencia Animal (ICA) de San José de las Lajas, Mayabeque, en Cuba. De la investigación también han formado parte Lázara Ayala, Lourdes L. Savón, Ramón Boucourt, Magalys Herrera, Nereyda Albelo, Odalys Núñez, Juan A. Guzmán, Yuri Rodríguez, Luis Hernández y Aida C. Noda, todos ellos del ICA.

¿Cuál fue el objetivo de su investigación?

Evaluar la actividad probiótica del *Lactobacillus pentosus* LB-31 en algunos indicadores fisiológicos, productivos y de salud de cerdos en crecimiento.

¿Qué método utilizaron para el análisis?

Se establecieron dos grupos de animales, cada uno con 30 cerditos, ubicados según diseño de bloques al azar. El primer grupo consumió la dieta basal (control) y el segundo, la dieta basal y *L. pentosus* (LB-31), a la concentración de 108 ufc-g⁻¹ de alimento. Los cerditos de este último grupo se trataron desde el primer día de destetados y durante 42 días de experimentación (75 días de edad).

¿Qué observaron al introducir *Lactobacillus pentosus* LB-31 en la alimentación de los animales?

Con la inclusión del lactobacilo en la dieta se observaron variaciones en algunos indicadores morfológicos, como el incremento del peso relativo (g/kg⁻¹ de peso vivo) del tracto gastrointestinal, intestino delgado y ciego vacíos, así como del hígado y el corazón. El peso relativo del estómago y el intestino grueso disminuyó, mientras que el del bazo y timo no difirieron entre tratamientos. También encontramos menor porcentaje de animales con diarreas (33,33 vs 0, P<0,001), incremento del peso vivo final (19,35 vs 20,61 kg, P=0,03), mayor ganancia media diaria (0,28 vs 0,31 kg, P=0,03) y menor conversión alimentaria (2,39 vs 2,14, P=0,03). No se detectaron diferencias estadísticas para el porcentaje de neumonías (40,00 vs 36,67) y muertos (6,67 vs 0).

¿A qué conclusión llegó el equipo con estos resultados?

Concluimos que la adición de *L. pentosus* LB-31 en la dieta de los cerditos produce una respuesta de tipo probiótico en el comportamiento de algunos indicadores fisiológicos, de salud y productivos de estos animales. ■

“Las OMVs liberadas por el probiótico *EcN* son capaces de modular la homeostasis intestinal en explantes de tejido colónico sano”



MARÍA JOSÉ FÁBREGA FERNÁNDEZ

Facultad de Farmacia.
Universidad de Barcelona,
Instituto de Biomedicina de la
UB (IBUB)

La intervención de María José Fábrega Fernández, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, estuvo centrada en un estudio titulado ‘Las vesículas de membrana externa de microbiota comensal y probióticos gram-negativos actúan como moduladores del sistema inmunitario intestinal en explantes de tejido colónico’. En esta investigación también han participado Laura Aguilera, Rosa Giménez, Josefa Badia y Laura Baldomà, del mismo Departamento de Bioquímica y Biología, y Encarna Varela, María Antolín y Francisco Guarner, del Institut de Recerca Vall d’Hebron, Hospital Vall d’Hebron, CIBERehd de Barcelona.

¿Qué función tiene *Escherichia coli*?

Escherichia coli Nissle 1917 (*EcN*) es un excelente colonizador del intestino humano y un probiótico ampliamente utilizado en el tratamiento de patologías inflamatorias intestinales.

¿Y cuál es el papel de las vesículas de membrana externa?

Las vesículas de membrana externa (OMVs) liberadas por las bacterias Gram-negativas tienen un papel importante en la interacción y comunicación entre las bacterias y el huésped.

¿Qué se perseguía con este estudio?

El objetivo de este trabajo fue determinar si la liberación de OMVs por parte de la cepa *EcN* es una de las estrategias mediante las cuales esta cepa ejerce sus efectos sobre los mecanismos inmunitarios y de defensa a nivel intestinal.

¿Cómo se llevó a cabo?

Con el fin de aproximarse lo máximo posible a la situación in vivo, se llevaron a cabo incubaciones de explantes de tejido colónico sano de donantes humanos con OMVs producidas por la cepa probiótica *EcN* y la comensal *E. coli* EcoR12 (50 µg/ml) durante cinco horas a 37°C.

¿Cuáles fueron los principales cambios?

La estimulación de la producción de citoquinas se analizó mediante RT-qPCR, mostrando un aumento estadísticamente significativo de la citoquina anti-inflamatoria IL-10, las proinflamatorias TNF α e IL-6, las quimioquinas IL-8 y MIP1a y el péptido antimicrobiano β -defensina; así como una disminución de IL-12, TGF β y mucina 1 (MUC1) para las dos cepas estudiadas.

¿Qué destacaría de los resultados obtenidos?

La relación IL-10/IL-12 muestra una tendencia en favor de un mejor balance antiinflamatorio para las vesículas de la cepa probiótica frente a las de la cepa comensal (2,50 \pm 0,28 y 1,86 \pm 0,20 respectivamente). Estos resultados indican que las OMVs liberadas por el probiótico *EcN* son capaces de modular la homeostasis intestinal en explantes de tejido colónico sano. ■

“A pesar del potencial biotecnológico del disacárido fucosil- α -1,3-N-acetilglucosamina, su utilización está limitada debido a las dificultades inherentes a su síntesis”



**JIMMY EVERTH
BECERRA ENRÍQUEZ**

Instituto de Agroquímica y
Tecnología de Alimentos
(IATA-CSIC)

Dentro de la Sesión de Microbiología y Veterinaria se presentó una comunicación oral que llevaba por título ‘Variantes de la α -L-Fucosidasa AlfB con alto rendimiento de síntesis de fucosil- α -1,3-N-acetilglucosamina presente en los oligosacáridos de la leche humana’, a cargo de Jimmy Everth Becerra Enríquez, del Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC). De la investigación también han formado parte Antonio Rubio-del-Campo, Jesús Rodríguez-Díaz, Vicente Monedero y María J. Yebra, del Laboratorio de Bacterias Lácticas y Probióticos del IATA-CSIC, así como Francisca Gallego y Alberto Marina, de la Unidad de Cristalografía de Macromoléculas del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC).

¿Qué función tiene el disacárido fucosil- α -1,3-N-acetilglucosamina (Fuc- α -1,3-GlcNAc)?

El disacárido fucosil- α -1,3-N-acetilglucosamina (Fuc- α -1,3-GlcNAc) forma parte de los oligosacáridos de la leche humana (OLHs) y del núcleo estructural del antígeno Lewis X, el cual se encuentra en muchas glicoproteínas del epitelio intestinal humano.

¿Cuál puede ser su utilidad?

En ensayos in vitro, este disacárido ha mostrado un potencial prebiótico para los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y también actividad anti-adhesiva contra diferentes cepas de *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC) en células humanas HT-29. A pesar del potencial biotecnológico de ese disacárido, su utilización está limitada debido a las dificultades inherentes a su síntesis.

¿En qué ha consistido el estudio?

En nuestro laboratorio se han desarrollado aproximaciones de síntesis enzimática mediante el uso de la α -L-fucosidasa AlfB aislada de *Lactobacillus casei* BL23. En este trabajo, mediante mutagénesis al azar se han generado variantes de esta enzima dirigidas a mejorar el rendimiento de la síntesis de Fuc- α -1,3-GlcNAc por medio de su actividad de transfucosilación.

¿Cuáles han sido los resultados?

El uso de uno de los mutantes AlfB generados ha permitido alcanzar un rendimiento máximo en la síntesis del 97%, lo cual representa una mejora muy importante con respecto al rendimiento obtenido con la enzima silvestre (30%). La enzima mutante AlfB, con la máxima actividad de transfucosilación, presenta tres cambios en su secuencia de aminoácidos (N196S, V261M y N346K). Mediante mutagénesis dirigida se ha comprobado que el cambio del residuo de Asparagina por Lisina (N346K) es el único responsable de la alta actividad de transfucosilación. AlfB y las variantes mutagenizadas se han cristalizado y su estructura ha sido determinada, lo que ha permitido analizar las interacciones enzima-sustrato y el posible mecanismo catalítico. ■

“Los animales del grupo PRO pasaron menos tiempo acostados en contacto con otros lechones”



EMILI BARBA VIDAL

Departamento de Ciencia Animal y de los Alimentos. Universitat Autònoma de Barcelona

El estudio ‘La inclusión de *Bacillus licheniformis* en las dietas post-destete modifica positivamente el comportamiento de lechones desafiados oralmente con *Salmonella Typhimurium*’ centró la intervención de Emili Barba Vidal, del Departamento de Ciencia Animal y de los Alimentos de la Universitat Autònoma de Barcelona. En esta investigación también han participado L. Castillejos, X. Manteca y S.M. Martín-Orúe, del Servicio de Nutrición y Bienestar Animal del Departamento de Ciencia Animal y de los Alimentos (Universitat Autònoma de Barcelona); V.F. Buttow Roll (Federal University of Pelotas, Faculty of Agronomy Eliseu Maciel, Department of Animal Science, Brasil) así como J.J. Mallo, de Norel S.A.

¿En qué consistió el estudio y cuántos animales utilizaron?

Se evaluó el efecto de *Bacillus licheniformis* (PROPORC; NOREL S.A.) o de butirato sódico (GUSTOR BP70; NOREL S.A.) frente a *Salmonella Typhimurium* en lechones. Se utilizaron 72 animales (28 días) distribuidos en 24 corrales y tres grupos: CTR (pienso sin aditivos); PRO (1 kg/t, equivalente a 109 UFC/kg) y BUT (3kg/t). Tras una semana de adaptación, los animales fueron inoculados oralmente con *Salmonella Typhimurium* (5x10⁸ UFC).

¿Qué destacaría de las observaciones realizadas?

Las observaciones se realizaron mediante scan sampling dos horas por la mañana y dos por la tarde, durante cinco días (dos días previos al desafío y tres después). Se evaluó el uso de espacio del corral (zona del comedero, bebedero o luz calefactora), los comportamientos activos (explorar, comer, beber, andar y otros) y los inactivos (acostados ventral o lateralmente, con contacto o sin contacto).

¿Hubo cambios significativos de la mañana a la tarde?

Por la tarde hubo un marcado efecto del desafío con *Salmonella*, con una disminución de la actividad de los animales ($P < 0,001$) pero el efecto de los aditivos fue escaso. Sin embargo, por la mañana los animales del grupo PRO mostraron comportamientos activos más altos ($P < 0,05$) y comportamientos inactivos más bajos ($P < 0,001$) que los otros grupos. Los comportamientos activos aumentados fueron explorar ($P = 0,05$), comer ($P < 0,05$) y otros ($P < 0,05$).

¿Algún otro resultado significativo?

Sí; además de todo lo anterior, los animales del grupo PRO pasaron menos tiempo acostados en contacto con otros lechones, tanto lateral ($P < 0,001$) como ventralmente ($P < 0,05$), en comparación con CTR y BUT, estrategia utilizada por animales enfermos para conservar el calor corporal que disminuyó significativamente. No se observó ningún efecto en el grupo BUT. ■

“La producción de equol se lleva a cabo por microorganismos diferentes en cada caso”



LUCÍA GUADAMURO GARCÍA

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC).
Villaviciosa, Asturias

‘Caracterización microbiológica, genética y metabólica de la producción de equol por cultivos fecales humanos en presencia o ausencia de isoflavonas de soja’. Éste fue el título de la exposición de Lucía Guadamuro García, del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), que presentó los resultados de un trabajo realizado junto a Ana Belén Flórez, Baltasar Mayo y Susana Delgado, también del IPLA-CSIC, y a Anja B. Dohrmann y Christoph Tebbe, del Microbiology and Molecular Ecology Group, en Alemania.

¿Cuál fue el objetivo de este trabajo sobre la transformación de las isoflavonas?

La transformación de las isoflavonas en compuestos más activos, como el equol a partir de la daidzeína, la llevan a cabo poblaciones poco caracterizadas de la microbiota intestinal. Con el fin de profundizar en el metabolismo microbiano de este compuesto, en este trabajo se caracterizaron cultivos fecales de mujeres menopáusicas en tratamiento con isoflavonas de soja.

¿En qué consistió el estudio?

Extractos fecales de mujeres productoras y no productoras de equol se inocularon en un medio colónico enriquecido o no con isoflavonas y se incubaron en anaerobiosis a 37°C. Tras el cultivo, el equol y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) se analizaron y cuantificaron por medio de UHPLC y CG, respectivamente. La diversidad y la estructura de poblaciones microbianas de los cultivos se determinó mediante ultrasecuenciación de amplicones del ADNr 16S. Por último, mediante qPCR, se detectaron y cuantificaron genes involucrados en la síntesis de equol.

¿Qué supuso la formación de equol?

La bioconversión de daidzeína a equol se observó solo en los cultivos inoculados con heces de mujeres productoras. La producción de equol se asoció con biotipos como *Collinsella*, *Faecalibacterium* y miembros del grupo *Clostridium* XIVa, entre otros. La adición de isoflavonas al medio favoreció la formación de AGCC en los cultivos fecales, con ratios acético/propiónico más bajos en los cultivos productores de equol. La formación de equol se correlacionó también con los genes que participan en su síntesis.

¿Qué conclusión se obtuvo con el análisis?

El análisis de las curvas de melting sugiere que la producción de equol se lleva a cabo por microorganismos diferentes en cada caso, pudiendo existir biotipos distintos a los que se reconocen en la actualidad. ■

“A partir de nuestros datos, proponemos que los conejos criados en un entorno con antibióticos carecen de bacterias que los protegen de la enteropatía epizoótica (EEC)”



GASPAR PÉREZ MARTÍNEZ

Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (IATA-CSIC)

Las comunicaciones orales programadas en la Sesión de Microbiología y Veterinaria se cerraron con la intervención de Gaspar Pérez Martínez, del Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (IATA-CSIC) quien planteó que las diferencias en la microbiota cecal de conejo debidas a la enteropatía epizoótica, así como entre granjas y animales silvestres en España pueden deberse al uso de antibióticos. La ponencia se basó en una investigación en la que también han participado Raúl Rubio Cabrera, M. Carmen Collado, Christine Bäuerl y Andrea Valero-Peñarocha, del EAGASC Food Research Centre y el Departamento de Biotecnología del Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC).

¿Cómo se trata la enteropatía epizoótica del conejo (EEC)?

La administración de antibióticos constituye la práctica más eficaz para el tratamiento de la enteropatía epizoótica del conejo (EEC), por lo que se le ha relacionado con un posible agente causante bacteriano, todavía desconocido.

¿En qué ha consistido el estudio?

Comparamos los patrones de las bacterias del ciego de conejos silvestres con los de una granja libre de antibióticos y libre de EEC, y también con animales de una granja históricamente tratada con antibióticos donde estudiaron animales sanos y enfermos de EEC. Las poblaciones bacterianas en conejos sanos están dominadas por Bacteroidetes, Verrucomicrobia y Proteobacteria.

¿Qué diferencias se encontraron?

La microbiota cecal de animales de la misma granja es muy similar, sin diferencias debido al tratamiento con antibióticos. Destacaríamos que los animales de la granja que no tiene casos de enteropatía epizoótica del conejo se parece más a la de animales silvestres que a la tratada con antibióticos, en ella las familias bacterianas *Bacteroidaceae*, *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*.

¿Qué puede generar la EEC?

Aunque la EEC se considera una enfermedad multifactorial, el uso frecuente de antimicrobianos podría generar un importante sesgo en las poblaciones bacterianas del ciego y, posiblemente, también en el ambiente microbiológico de la granja, dando lugar a una comunidad más susceptible a EEC.

¿Cuáles fueron los principales resultados?

Ninguno de los test estadísticos aplicados nos ha indicado cuál podría ser el oportunista o patógeno asociado a la disbiosis observada en muestras con EEC. Como hipótesis atractiva para futuros estudios, podemos proponer a partir de nuestros datos que los conejos criados en un entorno con antibióticos carecen de bacterias que los protegen de la enteropatía epizoótica del conejo. ■

