

microbioma 2

microbiota, genes y ambiente

Microbiota intestinal y alergia a la proteína de leche de vaca - Dra. María Lorena Keller

Rol del Eje Intestino-Cerebro-Microbiota en la regulación de la ingesta de alimentos y en el desarrollo de obesidad y Síndrome metabólico. Parte 2 - Dr. Iván Francisco Pérez Herrera.

Probióticos en síndrome de intestino irritable: evidencia internacional.- Brolli, Vanesa ; Chavez, Patricia ; Furlong, Mercedes ; Luna, María José ; Rioja, María

microbioma

microbiota, genes y ambiente

Sumario

Artículos y revisiones

DIRECCIÓN GENERAL

Bq. MSc. Lorena Keller

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

DIRECCIÓN DE COMITE

MSc. Dr. Iván Pérez Herrera

COMITE EDITORIAL

Lic. Guadalupe Benavídez

PhD. Laura Sierra Zapata

MSc. Lic. Ivana Lavanda

PhD. Md. Jorge Iván Marín Uribe

Lic. Paula Mendive

COMITE CIENTIFICO

Dr. Luis Miguel Becerra, Colombia

Dr. Juan Gabriel Vargas Asensio, Costa Rica

Dr. Vicente Navarro-López, España

Dr. Martín Vázquez, Argentina

MSc. Iván Francisco Pérez Herrera, Colombia

Lic. Guadalupe Benavídez, Argentina

Dr. Jorge Ramírez Antolin, España

SCIENS EDITORIAL

Jfci 3569 - Piso 2 - Dto. C - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista Microbioma representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto.

Editorial



En los últimos años, la microbiota ha emergido como un tema central en la investigación sobre la salud humana. Este vasto ecosistema de microorganismos que habita en nuestro intestino no solo desempeña un papel crucial en la digestión, sino que también se ha vinculado a diversas condiciones de salud, incluyendo alergias, obesidad y el síndrome de intestino irritable (SII).

La microbiota actúa como un modulador del sistema inmunológico. Un desequilibrio en esta comunidad microbiana puede contribuir al desarrollo de alergias, ya que un intestino sano ayuda a entrenar al sistema inmunológico para distinguir entre sustancias benignas y peligrosas. Por lo tanto, una microbiota diversa y equilibrada puede ser clave para prevenir enfermedades alérgicas, como la alergia a la proteína de leche de vaca.

Por otro lado, la obesidad ha sido asociada con alteraciones en la composición de la microbiota. Estudios han demostrado que ciertos tipos de bacterias pueden influir en la forma en que nuestro cuerpo metaboliza los alimentos y almacena grasa. Esto sugiere que, al modificar nuestra microbiota a través de la dieta y otros factores, podríamos encontrar nuevas estrategias para combatir la obesidad.

El síndrome de intestino irritable, una afección que afecta a millones de personas, también se ha relacionado con la salud de la microbiota. Los desequilibrios en la flora intestinal pueden contribuir a los síntomas de SII, como el dolor abdominal y los cambios en el hábito intestinal. La investigación sugiere que restaurar una microbiota saludable podría ofrecer alivio a quienes padecen esta condición.

En conclusión, la microbiota es un componente esencial de nuestra salud que merece atención. Comprender su vinculación con alergias, obesidad y el síndrome de intestino irritable no sólo abre nuevas puertas para la investigación, sino que también nos invita a reflexionar sobre la importancia de cuidar nuestro intestino. Adoptar una dieta rica en fibra, probióticos y prebióticos puede ser un paso fundamental hacia un bienestar integral. La salud comienza en el intestino, y la microbiota es su guardiana.

En este número de la revista *Microbioma: Microbiota, Genes y Ambiente*, te invitamos a sumergirte en una exploración profunda de estos temas. Presentamos un análisis detallado de las patologías mencionadas, examinando la influencia de la microbiota y sus enfoques terapéuticos. A través de rigurosas revisiones científicas, nuestro objetivo es proporcionar herramientas valiosas que apoyen a los profesionales médicos en su práctica diaria y en la atención a sus pacientes.

Bq. MSc. María Lorena Keller
Directora

Bq. MSc. María Lorena Keller

Bioquímica, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina

Especializada en Microbiología Clínica en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

Magíster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos, Universidad Europea de Madrid, España

Actualmente responsable del Área Microbioma Humano, Instituto Fares Taie Biotecnología, Mar del Plata, Argentina, y representante científica de ventas de Sinae Argentina, para Pronacera, Sevilla (España)

Secretaria y socia fundadora del Grupo Iberoamericano de Estudio de Microbioma y Nutrición (GIEMyN)

Directora general de la revista "Microbioma: microbiota, genes y ambiente" de Editorial Científica Sciens

Miembro de la Asociación Argentina de Microbiología, la Asociación Bioquímica Argentina, la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPyP)

Docente y speaker en actividades de formación y especialización nacionales e internacionales relacionadas con el microbioma humano.

Microbiota intestinal y alergia a la proteína de leche de vaca

Resumen

La microbiota es el conjunto de microorganismos que coloniza nuestro cuerpo. En particular, la microbiota intestinal es la más diversa y abundante, albergando el colon más de 100 trillones (10^{14}) de células microbianas que representan alrededor de 1.000 especies diferentes. Estos microorganismos llevan a cabo numerosas funciones para el ser humano, entre ellas la modulación de la respuesta inmune, incluyendo la tolerancia oral a los alimentos.

El término disbiosis hace referencia a alteraciones o desequilibrios de un sistema microbiano complejo, en su composición y/o función. La disbiosis intestinal se ha descrito en numerosos desórdenes metabólicos e inmunes, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, obesidad, asma y alergias. La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más común en niños. Sin embargo, a pesar del desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva y el avance del análisis bioinformático, aún no conocemos en detalle las bacterias implicadas en el desarrollo de enfermedades alérgicas. Además, es importante tener presente que la programación inmune inducida por la microbiota intestinal ocurre en los primeros años de vida, siendo este período la ventana de oportunidad para el desarrollo de estrategias destinadas a la prevención de las alergias.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica de las características de la microbiota intestinal en pacientes con APLV, identificando los factores más relevantes que influyen en la conformación de la microbiota en la edad temprana, y analizando si ciertas alteraciones en la microbiota podrían asociarse con el desarrollo de APLV.

Palabras clave

microbiota intestinal, disbiosis, alergia alimentaria, alergia a la proteína de leche de vaca

Introducción

La microbiota es una comunidad compleja de microorganismos que coloniza nuestro cuerpo, principalmente bacterias, pero también virus, hongos (sobre todo levaduras), protozoos y arqueas. Se define como microbioma a todo el hábitat en que éstos se encuentran, incluyendo los microorganismos, sus genomas y las condiciones ambientales circundantes (metabolitos, elementos genéticos móviles, estructuras microbianas, moléculas de señalización, etc) [1,2].

La microbiota intestinal, especialmente la localizada en el colon, llega a alcanzar densidades de 10^{11} - 10^{12} células/ml [3,4]. Está compuesta principalmente, por dos filos bacterianos, Firmicutes y Bacteroidetes (que suponen el 90% de la microbiota intestinal) y, en menor medida, Actinobacteria, Proteobacteria y Verrucomicrobia [4,5]. El filo Firmicutes incluye un gran número de géneros, siendo algunos de los más importantes *Lactobacillus*, *Clostridium* y *Ruminococcus*. El filo Bacteroidetes incluye bacterias pertenecientes a los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*. El principal género perteneciente al filo Actinobacteria es *Bifidobacterium*. Las proteobacterias están representadas fundamentalmente por miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, mientras que el filo Verrucomicrobia tiene un único miembro, *Akkermansia muciniphila*. Las bacterias de la microbiota intestinal ejercen numerosas funciones, tales como la metabolización de alimentos que el organismo no puede procesar, como fibra dietética y carbohidratos complejos; la protección contra patógenos; la síntesis de metabolitos esenciales, como algunas vitaminas y neurotransmisores; el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y la modulación de la respuesta inmune, incluyendo la tolerancia oral a los alimentos [6,7].

La microbiota intestinal se establece, diversifica y madura desde el nacimiento hasta los 2 a 3 primeros años de vida [7,8]. En su formación intervienen componentes genéticos, epigenéticos y ambientales. El establecimiento de la microbiota intestinal comienza por la exposición a

microorganismos a través del canal de parto, y por el contacto con la piel materna y la microbiota del entorno [9]. Los primeros colonizadores consisten en una mezcla de microorganismos cutáneos y entéricos, dominados por *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y estafilococos coagulasa negativa. A medida que éstos consumen el oxígeno del medio intestinal, son reemplazados por anaerobios obligados tales como *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* y *Eubacterium*. Existen evidencias de que la microbiota intestinal evoluciona en forma simultánea con el sistema inmunitario del bebé y con la programación metabólica y neurológica [8]. En esta coevolución, las bacterias comensales juegan un papel fundamental en el desarrollo de la inmunidad innata y adaptativa, contribuyen a la integridad y función de la barrera intestinal, inhiben la colonización por patógenos e intervienen en las respuestas linfocitarias de tipo B y T regulatoria [6].

Se han descrito varios factores que modulan el establecimiento de la microbiota intestinal en la vida temprana, y que son determinantes para la salud del individuo durante toda su vida. Entre estos destacan dos factores clave, que son el tipo de parto -vaginal o por cesárea-, y el tipo de lactancia -materna o artificial-. Dado que el establecimiento y la maduración de la microbiota intestinal

ocurre en los llamados “1.000 días”, que van desde la concepción hasta los primeros 2 años de vida del niño, éste período se considera una ventana crítica de oportunidad para realizar intervenciones que contribuyan a la conformación de una microbiota saludable [8] (**Figura 1**).

El tipo de parto puede producir profundas diferencias en los patrones de colonización intestinal de los bebés. El parto vaginal permite el contacto del bebé con la microbiota vaginal y fecal, lo cual resulta en una colonización neonatal dominada por *Lactobacillus* y *Prevotella* [7]. El parto por cesárea se ha asociado con menor abundancia y diversidad de los filos Actinobacteria y Bacteroidetes, y mayor abundancia y diversidad del filo Firmicutes en los primeros 3 meses de vida [4]. A nivel de género, *Bifidobacterium* y *Bacteroides* son más abundantes en niños nacidos por parto vaginal, a diferencia de los niños nacidos por cesárea, que



Figura 1. Ventana crítica de oportunidad para realizar intervenciones que contribuyan a la conformación de una microbiota saludable (adaptada de Milani et al, 2017)

presentan mayor colonización por *Clostridium* y *Lactobacillus* hasta los 3 meses de vida. Otros trabajos evidencian menor abundancia de *Escherichia coli*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides* en niños nacidos por cesárea, posiblemente por efecto del uso de antibióticos en esta práctica quirúrgica. Estos bebés presentan típicamente una microbiota enriquecida en *Staphylococcus* y *Streptococcus*, comparable con la microbiota de la piel materna [5,7]. Asimismo, presentan mayor cantidad de patógenos oportunistas como *Enterococcus*, *Enterobacter* y *Klebsiella* [10].

Con respecto a la *lactancia*, hay numerosas evidencias que muestran que la leche materna contribuye al desarrollo de un microbioma saludable, ya que aporta no sólo micronutrientes y compuestos prebióticos que estimulan la colonización y el crecimiento de bacterias comensales, sino también factores inmunológicos activos, oligosacáridos y bacterias, los cuales modulan las respuestas inmunes. Hace algunos años se pensaba que la leche materna era estéril. Sin embargo, fueron Jiménez *et al* quienes demostraron por primera vez, en un experimento en ratones con *Enterococcus* marcados genéticamente, que las bacterias pueden transferirse a los hijos a través de la leche materna [11], resultados que fueron confirmados en ensayos posteriores en humanos [12].

La microbiota intestinal de lactantes alimentados con leche materna es menos diversa, pero contiene altos niveles de especies del género *Bifidobacterium*, como *B. breve*, *B. bifidum* y *B. longum*, capaces de metabolizar los oligosacáridos de la leche humana (HMO), así como también menor presencia de patógenos potenciales que los niños alimentados con fórmula [7]. Los HMO son polisacáridos complejos, que alcanzan el colon sin ser digeridos, y estimulan el crecimiento selectivo de ciertas bacterias comensales, como las bifidobacterias, actuando de esta manera como prebióticos. Han sido identificadas más de 200 estructuras de HMO diferentes, que dan cuenta de un tercio de los componentes sólidos de la leche materna, siguiendo en abundancia a la lactosa y los lípidos, y hallándose en mayor concentración (20 g/l) en el calostro humano [9]. La suplementación de fórmulas infantiles con galacto-oligosacáridos (GOS) y fructo-oligosacáridos (FOS) en una proporción 9:1, parece simular en cierto grado el efecto de los HMO sobre la microbiota intestinal, estimulando el desarrollo de bifidobacterias. La cesación de la lactancia materna, más que la introducción de alimentos sólidos, es el principal factor que produce un cambio de la microbiota de los lactantes [8].

Es por estas razones que los niños nacidos por parto vaginal y alimentados con leche materna en forma exclusiva presentan el microbioma más saludable y beneficioso, con altas concentraciones de *Bifidobacterium* y bajas cantidades de *Clostridioides difficile* y *E. coli* [10].

La *edad gestacional* es otro factor que afecta el establecimiento de la microbiota, ya que los bebés nacidos pretérmino (con menos de 37 semanas de gestación) tienen un sistema inmunitario inmaduro y frecuentemente afrontan largas estancias hospitalarias y alimentación artificial o parenteral, factores que interfieren con el establecimiento de una microbiota

saludable [7].

Otros factores relevantes que modulan la microbiota intestinal en la infancia temprana son: el uso de antibióticos prenatales o durante los primeros meses de la vida del bebé, la vida en ambientes rurales, el tamaño de la familia, el número de hermanos y la presencia de mascotas [7]. Las alteraciones de la microbiota a causa del uso de antibióticos en niños han sido documentadas en varios estudios, observándose incluso hasta 2 años después de su utilización, con disminución de bifidobacterias y aumento de enterobacterias, sumado a una disminución en la diversidad [8]. También se ha reportado que los niños cuyas madres reciben profilaxis intraparto por colonización vaginal por estreptococos del grupo B, ruptura prematura de membranas o bien por cesárea, exhiben alteraciones en la diversidad y riqueza de su microbiota intestinal [13].

Varios estudios han reportado una aparente estabilización de la microbiota intestinal hacia una configuración de adulto dentro de los 3 primeros años de vida. Uno de los mayores estudios realizados incluyó 903 niños de 4 países (Alemania, Finlandia, Suecia y EEUU) seguidos durante 3 años, en el cual se observó que después de los 31 meses los filos dominantes y la diversidad permanecen estables, con predominio del filo Firmicutes [8]. En forma similar, un estudio en 2016 evaluó 367 individuos japoneses sanos entre 0 y 104 años, reportando que la microbiota intestinal cambia con la edad. Firmicutes fue el filo predominante en la población adulta, mientras Actinobacteria fue el más hallado en menores de 1 año. La abundancia relativa de actinobacterias en niños fue disminuyendo después del destete, y la composición de la microbiota intestinal fue acercándose a la de adulto cerca de los 3 años de edad [9].

Relación entre disbiosis y enfermedad

Numerosos estudios y revisiones han remarcado la importancia crucial del desarrollo de esta simbiosis entre microbiota y hospedador para la salud del bebé, y sus consecuencias durante toda la vida [8]. Alteraciones en la composición y abundancia de los miembros de la microbiota intestinal en la vida temprana, denominadas disbiosis, han sido asociadas con desórdenes en la salud en niños y adultos, entre ellos sobrepeso, obesidad, manifestaciones atópicas, asma, síndrome metabólico, diabetes tipo 2, síndrome de intestino irritable, enfermedades crónicas inflamatorias y condiciones relacionadas al neurodesarrollo [14,15,16].

Muchas de estas enfermedades crónicas propias de la “vida moderna”, conocidas como enfermedades crónicas no transmisibles, están asociadas de forma similar con factores de riesgo medioambientales modernos, y se han incrementado en las últimas décadas. En las enfermedades metabólicas, como la diabetes, existe una inflamación crónica de bajo grado, que podría ser inducida y perpetuada por estados de disbiosis intestinal, a través de varios mecanismos. Por ejemplo, el pasaje del lipopolisacárido de bacterias patógenas al torrente sanguíneo causa una endotoxemia metabólica que contribuye al estado proinflamatorio. Las dietas ricas en grasas y bajas en fibra, el sedentarismo y el consumo de azúcares refinados contribuyen a la disbiosis y al aumento de la permeabilidad intestinal que perpetúa este estado inflamatorio [17].

En el caso de las enfermedades alérgicas, aunque factores genéticos pueden afectar la tendencia actual del desarrollo de las mismas, el rápido incremento observado en los últimos 20 años, especialmente en países industrializados, sugiere que deben existir factores ambientales. Algunos de ellos han sido identificados, como el incremento de los partos por cesárea, el uso de antibióticos y un alto consumo de dietas ricas en grasas y bajas en fibra. El hecho de que todos estos factores a su vez modulan la microbiota intestinal, sugiere un papel de la misma en el desarrollo de las alergias, sobre todo por su importante función en la regulación de la respuesta inmune y la tolerancia oral en la vida temprana [16].

Microbiota intestinal y alergias alimentarias

En los últimos años la prevalencia de las alergias alimentarias ha mostrado un marcado crecimiento, principalmente en sociedades industrializadas en todo el mundo. La alergia es la enfermedad crónica no transmisible de inicio más temprano, comenzando a menudo en los primeros meses de vida. Las alergias alimentarias se presentan como parte de un conjunto de manifestaciones alérgicas, conocidas como “marcha atópica”, en la cual aparece en los primeros meses la dermatitis atópica, seguida por alergias a alimentos entre los 2 y 5 años. Asma y rinitis alérgicas suelen manifestarse en la edad escolar [10,14].

Notablemente, la evolución de la epidemia de alergias ha crecido paralelamente con los cambios de estilo de vida en los países industrializados, tales como una progresiva urbanización, programas de sanitización ambiental, uso desmedido de antibióticos, inactividad física y consumo de alimentos altamente procesados. Todos estos cambios han llevado a una reducción de la exposición a microorganismos en la vida temprana y a una pérdida de la diversidad microbiana intestinal [10].

Se han postulado algunas teorías para explicar el gran incremento que han sufrido las enfermedades alérgicas, especialmente en los países occidentalizados. Una de ellas denominada “Teoría de la Higiene”, propuesta por Strachan a fines de los 80, basada en la evidencia epidemiológica de que el contacto temprano con factores ambientales que incrementan una exposición natural microorganismos (como el parto vaginal, la vida en ambientes rurales, familias numerosas, presencia de mascotas y ausencia de antibióticos) protege contra enfermedades alérgicas y autoinmunes, y predispone menos al desarrollo de diabetes, obesidad y enfermedades inflamatorias. Un ambiente extremadamente aséptico aumenta la incidencia de estos trastornos [10,14]. El hecho de que algunos investigadores han sugerido un papel crítico de las señales inmunorregulatorias por parte de las bacterias comensales en la regulación de la hiperreactividad alérgica, ha llevado a la reformulación de la hipótesis de la higiene como la de los “viejos amigos”. Esta hipótesis propone que cambios en el entorno, la dieta y el estilo de vida de los países industrializados, sumados a una alta exposición a antibióticos, un mayor consumo de grasas saturadas y baja cantidad de fibra, han modificado la microbiota intestinal alterando de este modo el natural desarrollo de la tolerancia inmune, lo cual ha conducido al aumento de las enfermedades alérgicas [14].

En la **figura 2** se muestra cuáles son los factores que predisponen al desarrollo de alergias alimentarias en individuos genéticamente susceptibles.

En relación al mecanismo inmunológico de la enfermedad alérgica, se sabe que la dominancia de la respuesta tipo Th2 sobre Th1 es clave en el desarrollo de la misma. Los linfocitos Th2 producen interleuquinas (IL) 4, 5 y 13, que están involucradas en el inicio y perpetuación del fenotipo alérgico. La IL-4 promueve la diferenciación de células T vírgenes a Th2 y el cambio de clase a IgE en los linfocitos B. La IL-5 actúa en la diferenciación y activación de los eosinófilos, y la IL-13 actúa también en el cambio de clase a IgE en los linfocitos B. Además, activa mastocitos y promueve la migración de eosinófilos hacia las mucosas. Por

Factores asociados al estilo de vida moderno

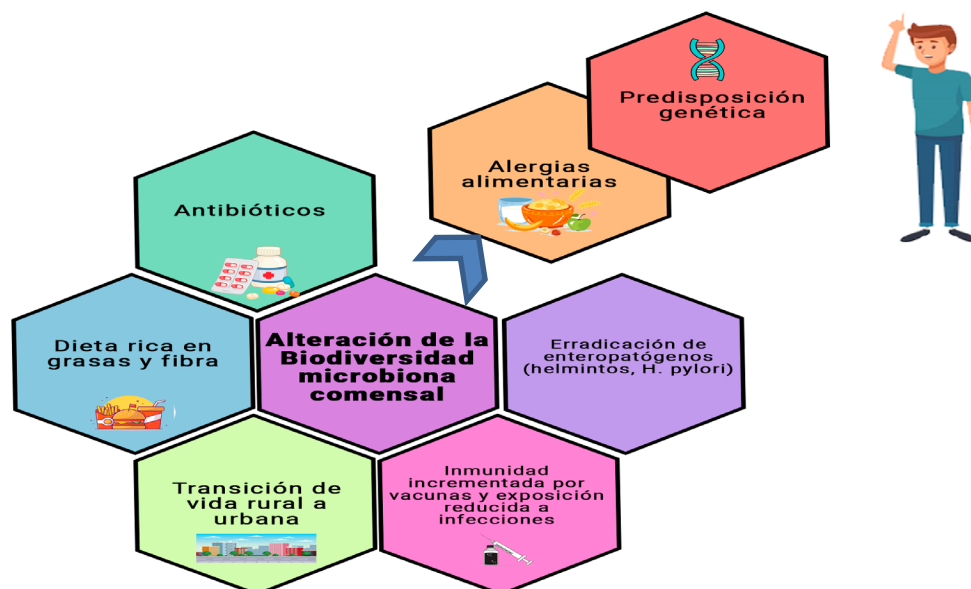


Figura 2. Factores que predisponen al desarrollo de alergias alimentarias en individuos genéticamente susceptibles (adaptada de Iweala and Nagler, 2019)

el contrario, una respuesta de tipo Th1 mediada por interferón gamma (IFN- γ), inhibe la respuesta Th2. Como consecuencia, un desbalance inmune entre estas respuestas, dirigido hacia un incremento de la respuesta tipo Th2 aumentaría el riesgo de padecer enfermedades alérgicas. La diferenciación hacia Th1 y Th2, así como hacia otros tipos de respuestas T que son relevantes en la enfermedad alérgica, como T regulatoria, Th17 y Th9, está controlada estrictamente por mecanismos epigenéticos [18].

Nagler y otros autores proponen que la tolerancia a antígenos dietarios, y por tanto la prevención de la alergia alimentaria, requiere de una respuesta inmune regulatoria específica de antígeno, y una respuesta protectora de la barrera intestinal inducida por las bacterias comensales. La interrupción de la comunicación entre el epitelio intestinal y las células inmunes por alteraciones del microbioma, impactan negativamente en la homeostasis inmune, impidiendo el desarrollo de la tolerancia oral [14].

El mecanismo primario de tolerancia oral a antígenos dietarios es la inducción de las células T regulatorias. La respuesta tolerogénica a antígenos lumenales depende de la translocación de éstos a través de la barrera epitelial intestinal, en que intervienen las células M presentes en el tejido linfóide asociado al intestino (GALT). Allí son captados por las células presentadoras de antígenos, fundamentalmente las células dendríticas CD103+, las cuales migran hacia los nódulos linfáticos mesentéricos y presentan dichos antígenos a los linfocitos T vírgenes. Esta interacción en presencia de ácido retinoico (metabolito de la vitamina A) y del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), producidos por las células dendríticas CD103+, favorece la conversión a células T regulatorias foxP3+ específicas de antígeno, productoras de IL-10. Algunas T regulatorias migran hacia el torrente sanguíneo promoviendo tolerancia sistémica y vuelven a la lámina propia donde producen TGF- β que promueve el cambio de clase a IgA en los linfocitos B. Si bien el papel de la microbiota en la regulación de la captación y la presentación de antígenos aún no ha sido completamente dilucidado, se sabe que en el intestino delgado, donde se absorben los antígenos alimentarios, los fagocitos mononucleares residentes en la lámina propia (MNPs) expresan el receptor de quimioquinas CX3CR1. La estimulación microbiana de los *Toll-like receptors* (TLRs) y la señalización mediante la proteína de diferenciación mieloide 88 (MyD88) inducen la generación de extensiones de las células dendríticas en el intestino delgado. Tanto la presentación de antígenos como la producción de IL-10 por los MNPs CX3CR1+, son requeridas para la tolerancia. Se ha observado que, en ratones tratados con antibióticos, los MNPs CX3CR1+ pierden la capacidad de expresar IL-10, sugiriendo un papel crítico de la microbiota en su función [13,14].

Los microorganismos comensales también influyen en el desarrollo de linfocitos T regulatorios en forma directa a través de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son los productos finales de la fermentación de la fibra dietética por las bacterias comensales, en especial los Firmicutes. Se ha demostrado una correlación positiva entre el número de T regulatorios y la concentración de AGCC. Uno de los mecanismos por los cuales los AGCC protegen contra enfermedades alérgicas es de tipo epigenético, mediante la inhibición directa de

deacetilasas de histonas, que regulan la expresión de las células linfoides innatas para la protección de la barrera intestinal, a través de la producción de IL-22. Ésta induce la producción de péptidos antimicrobianos por las células de Paneth, y de mucus mediante las células Globet en un intestino con microbiota saludable [13]. En particular el acetato es capaz de incrementar el porcentaje y actividad de las células T regulatorias, causando un aumento en el estado de acetilación del promotor de foxP3+, a través de la inhibición de la deacetilasa de histona HDAC9. El butirato inhibe estas enzimas afectando la activación al menos parcial, del factor de transcripción NF- κ B. La acetilación inducida por los AGCC producidos por *Clostridium*, *Anaerostipes* y *Eubacterium*, así como la metilación del ADN inducida por el folato sintetizado a partir de bacterias comensales como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, estimulan el desarrollo y el balance inmune del intestino [18].

Todos estos datos sugieren que las células T regulatorias foxP3+, tanto inducidas en forma específica por los antígenos alimentarios, como por las bacterias comensales, cooperan para prevenir la respuesta alérgica a los alimentos [13].

Alergia a la proteína de leche de vaca

La APLV es la alergia alimentaria más común en niños, presentándose generalmente antes de los 2 años de edad, y es reconocida como un indicador de disregulación de la respuesta inmune en la edad pediátrica [10,19]. De hecho, los niños afectados por APLV en el primer año de vida tienen un riesgo incrementado de desarrollar otras manifestaciones atópicas a lo largo de su vida, así como otros desórdenes crónicos inmunomediados [15]. La incidencia mundial es de 2 a 3 % en el primer año de vida, y en la actualidad el único tratamiento posible es retirar de la dieta todos los alimentos que contengan proteínas de leche de vaca [18,20].

En cuanto a la prevalencia en Argentina, un estudio retrospectivo que analizó casos confirmados de APLV durante 11 años en un hospital universitario, detectó una prevalencia acumulada de 0,8 %, con un incremento porcentual de la misma, desde 0,4 % en 2004 hasta 1,2 % en 2014, lo que representa un incremento de tres veces en la prevalencia de esta alergia [21]. La APLV suele tener una evolución favorable con resolución espontánea hacia los 5 años de vida, ocurriendo dicha resolución en un 90 % de los casos antes de los 2 años de vida [22].

En base a la reacción inmune implicada, se distinguen tres tipos de APLV: mediada por IgE, no mediada por IgE (la mayoría debidas a reacciones de inmunidad celular) y trastornos mixtos [23]. Las primeras se caracterizan por la aparición de forma inmediata (menos de 2 horas desde el contacto) de sintomatología cutánea, como dermatitis atópica; o respiratoria, como rinitis o asma. En estos pacientes es posible determinar la existencia de anticuerpos IgE específicos en sangre o una prueba cutánea positiva (*Prick test*). La APLV mediada por IgE es la forma responsable de la expresión más extrema de APLV, que es la anafilaxia. Las formas no mediadas por IgE ocasionan una sintomatología predominantemente digestiva de aparición tardía, siendo la forma más común de presentación la

proctocolitis alérgica, y en la mayoría de los casos no es posible confirmar la implicación de un mecanismo inmunológico mediante pruebas complementarias [22]. Otras formas de presentación son la enteropatía o la enterocolitis inducida por proteína de leche de vaca (24).

El diagnóstico de APLV se realiza teniendo en cuenta criterios clínicos y de laboratorio, establecidos en consensos nacionales e internacionales [29].

Para el diagnóstico de la variante mediada por IgE se requiere una historia clínica detallada y compatible, con la aparición de síntomas inmediatos (menos de 2 hs tras la ingesta), manifestaciones cutáneas y/o respiratorias y/o digestivas ligadas a mecanismos IgE: urticaria, angioedema, síndrome de alergia oral, rinoconjuntivitis, sibilancias, hipersensibilidad gastrointestinal inmediata o anafilaxia, más la determinación de sensibilización a proteínas de leche de vaca (mediante test cutáneos o IgE específicas) y mejoría absoluta de los síntomas al suprimir la alimentación a base de proteínas de leche de vaca y derivados.

Pruebas cutáneas (Prick test): Se coloca una gota de alérgeno (α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina, caseína, histamina como control positivo y suero salino como control negativo), en la cara anterior del antebrazo, se pincha con lanceta encima de cada gota para que la solución penetre en la piel y se mide el tamaño de la pápula a los 15 minutos. Se considera positivo un tamaño de pápula superior a 3 mm; una pápula superior a 10 mm se asocia con alergia persistente.

Determinación de IgE específica en suero: Se determina la IgE específica a proteínas de la leche de vaca, con un punto de corte de 0,35 kU/L. Valores superiores a 2,5 tienen un alto valor predictivo positivo.

Prueba de provocación oral: su realización puede omitirse si la probabilidad de APLV es alta, en base a los test cutáneos o las IgE específicas positivas, o si la misma tuviera un riesgo elevado de presentar síntomas severos (p. ej., antecedente de anafilaxia).

El diagnóstico de las variantes no mediadas por IgE requiere una historia clínica detallada y compatible, más la prueba de exclusión-provocación. La historia clínica debe evaluar antecedentes familiares y personales de atopía para establecer el riesgo, la asociación y tiempo transcurrido entre la exposición al alimento y la aparición de los síntomas, características y gravedad de los mismos, edad de comienzo, historia nutricional y dietética completa y factores asociados o desencadenantes.

Prueba de exclusión-provocación: es la prueba “gold standard” para confirmar el diagnóstico de APLV no mediada por IgE. Consiste en excluir la leche de vaca y derivados de la dieta por un periodo de 4 a 6 semanas, comprobar la resolución de los síntomas y posteriormente volver a introducirla de forma controlada, excepto en los casos de enterocolitis inducida por proteínas. Si está alimentado con pecho exclusivo, la madre debe realizar la dieta de exclusión en forma estricta. Si se encuentra recibiendo fórmula artificial, se indica una fórmula extensamente hidrolizada.

Alteraciones de la microbiota intestinal en alergias alimentarias

En humanos, el primer estudio que exploró la hipótesis de que la enfermedad alérgica estaría asociada con una microbiota alterada en niños, fue realizado en Suecia en los años 90, utilizando técnicas dependientes de cultivo. Hallaron que los niños alérgicos estaban menos colonizados con lactobacilos y tenían mayor proporción de bacterias aeróbicas y menos Bacteroidetes que los niños sin alergias [6]. Sin embargo, este tipo de estudios arrojaban resultados parciales, dado que la mayoría de las bacterias intestinales no pueden ser cultivadas. Desafortunadamente, no se han realizado trabajos en esta área utilizando metagenómica total, pero numerosos estudios basados en secuenciación del ARN ribosomal 16S, han demostrado que niños con alergias alimentarias exhiben una microbiota diferente a la de aquellos sin alergias [26].

En la **tabla 1** se mencionan los estudios publicados hasta la fecha en alergias alimentarias mediadas por IgE. Los estudios muestran resultados dispares, si bien parecería existir un aumento de *Enterobacteriaceae* y Bacteroides, y disminución de bifidobacterias en varios de ellos.

Los estudios en alergia alimentaria no mediada por IgE son aún más escasos. Por ejemplo, Berni Canani *et al* hallaron disbiosis intestinal caracterizada por enriquecimiento de *Bacteroides* y *Alistipes* en niños con APLV IgE no mediada, en comparación con el grupo control [15].

Por otra parte, estudios en animales de experimentación revelan evidencias acerca del papel de la microbiota en el desarrollo de alergias. Ratones tratados con antibióticos han mostrado predisposición al desarrollo de enfermedad alérgica. Similarmente, ratones libres de microorganismos o *germ-free* (GF) no desarrollan tolerancia inmune y mantienen una respuesta Th2 a antígenos administrados oralmente. Este efecto puede revertirse mediante la reconstitución del microbioma a edad temprana, pero no más tarde en la vida [26]. Otra cuestión interesante es que la microbiota intestinal es capaz de transferir susceptibilidad a alergia alimentaria, lo cual fue probado en ratones GF a los cuales se reconstituía la microbiota con aquella proveniente de un modelo de ratones susceptibles a alergia alimentaria [27]. Un estudio del grupo de Cathryn Nagler, demostró que ratones GF estaban protegidos de desarrollar anafilaxia a la leche de vaca si se colonizaban con microbiota de niños sanos, pero no con microbiota proveniente de niños con APLV [28].

Aunque cada vez surgen más evidencias de asociaciones de la microbiota con enfermedades alérgicas, algunos estudios no han hallado diferencias en la microbiota de niños con estos cuadros, o han encontrado asociación con ciertos fenotipos alérgicos pero no con otros [6]. Si bien sabemos que la estructura de la microbiota en los primeros 6 meses de vida es relevante en el desarrollo de alergias, y que la disbiosis intestinal podría influenciar tanto la aparición como el curso de las alergias alimentarias, aún no se han detectado taxones específicos asociados con estas patologías [26]. Esto puede deberse tanto a la heterogeneidad en los diseños experimentales, como al momento de la toma de muestra, los métodos utilizados para la caracterización de la microbiota, o los diferentes tipos de alergia estudiados, lo cual dificulta establecer una clara asociación entre taxones específicos y el desarrollo de alergias. Algunos autores han hallado que una

	Alergia alimentaria	Diversidad	Alteraciones en <u>taxas</u>
Ling et al. 2014 (n=34) [31]	Leche de vaca, huevo, pescado, trigo, maní	Igual	↑ <u>Bacteroidetes</u> , <u>Actinobacteria</u> y <u>Proteobacteria</u> ↓ <u>Firmicutes</u>
Chen et al. 2015 (n=23) [32]	Huevo, leche de vaca, trigo, maní, soja	Disminuida	↑ <u>Firmicutes</u> , <u>Proteobacteria</u> y <u>Actinobacteria</u> ↓ <u>Veillonella</u>
Azad et al. 2015 (n=12) [33]	Leche de vaca, huevo, maní	Igual	↓ <u>Bacteroidaceae</u> y <u>Enterobacteriaceae</u>
Berni Canani et al. 2016 (n=39) [34]	Leche de vaca	NR	↑ <u>Ruminococcaceae</u> , <u>Lachnospiraceae</u> ↓ <u>Bifidobacteriaceae</u> , <u>Streptococcaceae</u> , <u>Enterobacteriaceae</u>
Inoue et al. 2017 (n=4) [35]	Huevo, trigo, soja, leche de vaca, maní	NR	↑ <u>Lachnospira</u> , <u>Veillonella</u> , <u>Sutterella</u> ↓ <u>Dorea</u> , <u>Akkermansia</u>
Savage et al. 2018 (n=14) [37]	Leche de vaca, trigo, huevo, maní, soja	Igual	↓ <u>Citrobacter</u> , <u>Oscillospira</u> , <u>Lactococcus</u> , <u>Dorea</u>
Bunvavanich et al. 2016 (n=226) [19]	Leche de vaca	NR	↑ <u>Bacteroidetes</u> , <u>Enterobacter</u>
Fazlollahi et al. 2018 (n=141) [36]	Huevo	NR	↑ <u>Lachnospiraceae</u> , <u>Streptococcaceae</u>
Dong et al. 2018 (n=60) [20]	Leche de vaca	Disminuida	↑ <u>Enterobacteriaceae</u> ↓ <u>Bacteroidaceae</u>
Thompson et al. 2010 (n=16) [38]	Leche de vaca	NR	↑ <u>Lactobacillaceae</u> ↓ <u>Bifidobacteriaceae</u> , <u>Enterobacteriaceae</u>

NR: no reportada

Tabla I. Estudios de microbiota intestinal en pacientes pediátricos con y sin alergia alimentaria mediada por IgE (adaptada de Di Costanzo, 2020)

disminución de la diversidad microbiana precede al desarrollo de eczema, sensibilización atópica, rinitis alérgica y asma, sugiriendo que esta pérdida de diversidad podría ser incluso más importante como factor predictivo, que la presencia o ausencia de determinados taxones microbianos [6].

Discusión y perspectivas futuras

A pesar de los avances tecnológicos en secuenciación y análisis bioinformático, aún no conocemos con exactitud los microorganismos cruciales en el desarrollo de enfermedades alérgicas, siendo las más estudiadas dermatitis atópica, eczema, rinitis alérgica y asma, con resultados controvertidos. Esto obliga a seguir avanzando en el estudio de la microbiota de poblaciones pediátricas, y en el conocimiento de las alteraciones que presentan los niños con APLV, teniendo en cuenta las particularidades etarias y regionales. Por otra parte, es muy importante tener presente que la programación inmune inducida por la microbiota intestinal ocurre en los primeros años de vida, siendo este periodo la ventana en la cual las intervenciones serían efectivas en la prevención de las alergias.

La evidencia acumulada sobre la influencia de la microbiota intestinal y sus metabolitos en el desarrollo de alergias, provee una base científica para la creación de estrategias innovadoras para la prevención y el tratamiento de las mismas, como es el uso de ciertos probióticos. Sin embargo, debido a los factores ya

mencionados que intervienen en la conformación de la microbiota, es muy importante tener en cuenta parámetros etarios, étnicos, geográficos, de estilo de vida y de alimentación para el estudio y caracterización de la microbiota saludable en una determinada población, ya que su conocimiento será crítico para poder predecir alteraciones relacionadas a ciertas enfermedades.

Si bien ensayos clínicos han demostrado que la manipulación de la microbiota intestinal con probióticos o prebióticos podría ser efectiva en la prevención primaria de la dermatitis atópica, aún no hay evidencias suficientes en otras condiciones alérgicas, como las alergias alimentarias.

Por todo lo expuesto, existe un creciente interés en descubrir biomarcadores basados en el microbioma que sean capaces de predecir enfermedades y que puedan ser utilizados a futuro para proponer estrategias terapéuticas y preventivas.

Referencias bibliográficas

- Berg G, Rybakova D, Fisher D, Cernava T, Champonier Verges M, Charles T et al (2020). Microbiome definition revisited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8:103
- Allaband C, Mc Donald D, Vázquez-Baeza Y, Minich J, Tripathi A, Brenner D et al (2019). Studying, analyzing and interpreting gut microbiome data for clinicians. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 17(2): 218-230
- Ley R, Peterson D and Gordon J (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 124: 837-854
- Rutayisire E, Huang K, Liu Y and Tao F (2016). The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*, 16:86
- Pascal M, Pérez-Gordo M, Caballero T, Escribese M, López Longo MN, Luengo O et al (2018). Microbiome and allergic diseases. *Front Immunol*, 9: 1584
- Bridgman S, Kozyrskyj A, Scott J, Becker A and Azad M (2016). Gut microbiota and allergic disease in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 116: 99-105
- Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J et al (2017). The first colonizers of the human gut: composition, activities and Health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol and Biol Molecular Rev*, 81: e00036-17
- Derrien M, Álvarez As and de Vos W (2019). The gut microbiota in the first decade of life. *Trends in Microbiology*, 27(12): 997-1008
- Akagawa S, Akagawa Y, Yamanouchi S, Kimata T, Tsuji S and Kaneko K (2021). Development of the gut microbiota and disbiosis in children. *Bioscience of Microbiota*, 40(1): 12-18
- Peroni D, Nuzzi G, Trambusti I, Di Cicco ME and Comberiati P (2020). Microbiome composition and its impact on the development of allergic diseases. *Front Immunol*, 11:700
- Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J et al (2008). Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*, 51:270-274
- Martín V, Maldonado-Barragán A, Moles L, Rodríguez-Baños M, Del Campo R, Fernández L et al (2012). Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J Human Lactation*, 28(1): 36-44
- Shu SA, Yuen A, Woo E, Chu K, Kwan H, Yang G et al (2019). Microbiota and food allergy. *Clin Rev Allerg and Immunol*, 57(1): 83-97
- Iweala O and Nagler C (2019). The microbiome and food allergy. *Annu Rev Immunol*, 37: 377-403
- Berni Canani R, De Filippis F, Nocerino R, Paparo L, Di Scala C, Cosenza L et al (2018). Gut microbiome composition and butyrate production in children affected by non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Scientific reports*, 8:12500
- Sestito S, D'Auria E, Baldassarre ME, Salvatore S, Tallarico V, Stefanelli E et al (2020). The role of prebiotics and probiotics in prevention of allergic diseases in infants. *Front Pediatr*; 8:583946
- Noce A, Marrone G, Di Daniele F, Ottaviani E, Wilson Jones G, Bernini R et al (2019). Impact of Gut microbiota on onset and progression of chronic non-communicable diseases. *Nutrients*; 11:1073.
- Acevedo N, Alhamwe BA, Caraballo L, Ding M, Ferrante A, Gran H et al (2021). Perinatal and Early-Life Nutrition, Epigenetics, and Allergy. *Nutrients*, 13:721.
- Bunyanavich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P et al (2016). Early-life gut microbiome and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*, 138(4): 1122-1130
- Dong P, Feng JJ, Yan DY, Lyu YJ and Xu X (2018). Early-life gut microbiome and cow's milk allergy- a prospective case-control 6 month follow-up study. *Saudi J of Biol Sciences*, 25:875-880
- Mehaudy R, Parisi C, Petriz N, Eymann A, Jauregu MB and Orsi M (2018). Prevalencia de alergia a la proteína de leche de vaca en niños en un hospital universitario de la comunidad. *Arch Arg Ped*, 3:216-233
- Bozzola M, Marchetti P, Cosentino M, Corti M, Petriz N and Parisi C (2015). Alergia a la proteína de la leche de vaca. Evaluación de su resolución espontánea por medio de desafíos doble ciego placebo controlados. *Arch Alerg e Immunol Clin*, 46(2): 44-48
- Díaz M, Guadamuro L, Espinosa-Martos I, Mancabelli L, Jiménez S, Molinos-Norniella C et al (2018). Microbiota and derived parameters in fecal samples of infants with non-IgE cow's milk protein allergy under a restricted diet. *Nutrients*, 10:1481
- Meninni M, Fierro V, Di Nardo G, Pecora V and Fiocchi A (2020). Microbiota in non-IgE mediated food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 20:323-328
- Rachid R and Chatila T (2016). The role of the gut microbiota in food allergy. *Curr Opin Pediatr*, 28: 748-753
- Di Costanzo M, Carucci L, Berni Canani R and Biasucci G (2020). Gut Microbiome Modulation for Preventing and Treating Pediatric Food Allergies. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 5275.
- Noval Rivas M, Burton O, Wise P, Zhang Y, Hobson S, Garcia Lloret M et al (2013). A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 131:201-212.
- Feehley T, Plunkett C, Bao R, Hong SM, Culleen E, Belda-Ferre P et al (2019). Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nature Medicine*, 25: 448-453
- Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, von Berg A, Beyer K et al. (2010) World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*; 21: 1-125.
- Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melén E, Ludvigsson J et al (2018). Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish Cohort study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol*, 142(5): 1510-1516
- Ling Z, Li Z, Cheng Y, Luo Y, Tong X, Yuang L et al (2014). Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol*, 80(8): 2546-54
- Chen CC, Chen KJ, Kong MS, Chang HJ and Huang JL (2016). Alterations in the gut microbiota of children with food sensitization in early life. *Pediatr Allergy Immunol*, 27:254-262
- Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, Hayglass KT et al (2015). Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*, 45(3): 632-43
- Berni Canani R, Sangwan N, Stefka A, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R et al (2016). *Lactobacillus rhamnosus*

- GG-supplemented formulae expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*, 10:742-750
35. Inoue R, Sawai T, Sawai C, Nakatani M, Romero-Pérez G, Ozeki M et al (2017). A preliminary study of gut dysbiosis in children with food allergy. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 81(12): 2396-2399
36. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, Wood RA, Burks AW, Dawson P et al (2018). Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy*, 73:1515-24
37. Savage et al (2018). A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in childhood. *Allergy*, 73:145-152
38. Thompson-Chagoyan O, Vieites J, Maldonado J, Edwards C and Gil A(2010). Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy – a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol*, 21: e394–e400

Brolli, Vanesa ^{1,2,3}; Chavez, Patricia ^{2,3}; Furlong, Mercedes ^{2,3}; Luna, María José ^{2,3}; Rioja, María ^{2,3}

1. Lic. Nutrición UBA. Mag. Tecnología Internacional de los Alimentos (MITA- FAUBA). Responsable del área de nutrición infantil - Dirección de Niñez (Lujan) Investigadora de la UNLu. Postgrado en Nutrición y Microbiota (Regenera - España) Miembro de AASAP.

2. Lic en Nutrición.

3. Miembro grupo estudio "Microbiota y nutrición" Colegio de Nutricionistas de la Provincia de Buenos Aires.

Probióticos en síndrome de intestino irritable: evidencia internacional

Resumen

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es uno de los trastornos de interacción cerebro-intestino más frecuentes del tubo digestivo, cuya prevalencia mundial es del 10 al 15%. De etiología multifactorial, presenta hipersensibilidad visceral, trastornos de motilidad y alteraciones del eje intestino-cerebro, factores psicosociales, infecciones y disbiosis intestinal, evidenciándose daño de la barrera intestinal, activación del sistema inmune local y sistémico e inflamación crónica. Un pilar del tratamiento es la modulación de la microbiota intestinal con probióticos, cuyo objetivo es impactar sobre su composición y/o funciones.

Palabras clave

Intestino Irritable, probióticos, género, especie, cepa.

Objetivo

Examinar las recomendaciones de guías y consensos internacionales que avalen el uso de probióticos en SII.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo y cualitativo, realizado entre Mayo y Octubre del 2023. Se incluyeron 12 Guías y/o Consensos Internacionales de Gastroenterología que identifican el uso de probióticos en pacientes adultos con SII.

Resultados

Bifidobacterium longum y *Lactobacillus plantarum* son las especies más recomendadas, representando el 75% de la muestra total. Así mismo, del primero, la cepa 35624 fue la

más recomendada, mejorando distensión abdominal y flatulencias.

Conclusiones

Bifidobacterium longum 35624 constituye el género, especie y cepa con mayor evidencia científica. Los probióticos son seguros; es necesario establecer género, especie y cepa específicas, así como la dosis y duración del tratamiento.

Introducción

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es uno de los trastornos de la interacción cerebro-intestino más frecuentes del tubo digestivo, con una prevalencia del 10 al 15% de la población mundial (1). En Argentina la prevalencia de SII es de aproximadamente un 12%, siendo más frecuente en mujeres (15%) que en hombres (2).

De acuerdo a los criterios ROMA IV el SII se diagnostica cuando existe dolor abdominal recurrente, al menos 1 día por semana, en los últimos 3 meses, asociado con 2 o más de los siguientes criterios: dolor relacionado con la defecación; asociado a un cambio en la frecuencia y/o la consistencia de las heces (3).

La etiología del SII es compleja y aún se desconoce; se han identificado factores que podrían ser responsables del desarrollo de la enfermedad como la hipersensibilidad visceral, trastornos en la motilidad del tracto gastrointestinal y alteraciones del eje intestino cerebro desencadenadas por factores psicosociales, como también ser secundario a cuadros infecciosos gastrointestinales (2). En los últimos años se incluyó como parte de esta cadena a las alteraciones en la composición y/o función de la microbiota intestinal, definida como disbiosis (4).

Existen múltiples vías directas e indirectas que mantienen una intensa interacción bidireccional entre el intestino y el sistema nervioso central, que involucran los sistemas endocrínológico, inmunitario, neurológico y metabólico. La comunicación se realiza, principalmente, a través del nervio vago y también de múltiples terminaciones nerviosas intestinales del sistema nervioso periférico. Las alteraciones en el eje

microbiota-intestino-cerebro suelen estar asociadas 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. (Ver Figura 1) (5). Este desequilibrio de la microbiota se evidencia principalmente en el desarrollo del SII postinfeccioso (SII-PI), que actualmente se reconoce como el predictor más fuerte para el desarrollo del SII (6).

La disbiosis generada en el SII tiene múltiples repercusiones negativas tales como daño de la barrera intestinal, activación del sistema inmune local y sistémico, menor producción de metabolitos antiinflamatorios con alteración de los mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal, además de alteración del sistema nervioso entérico e inflamación crónica (7).

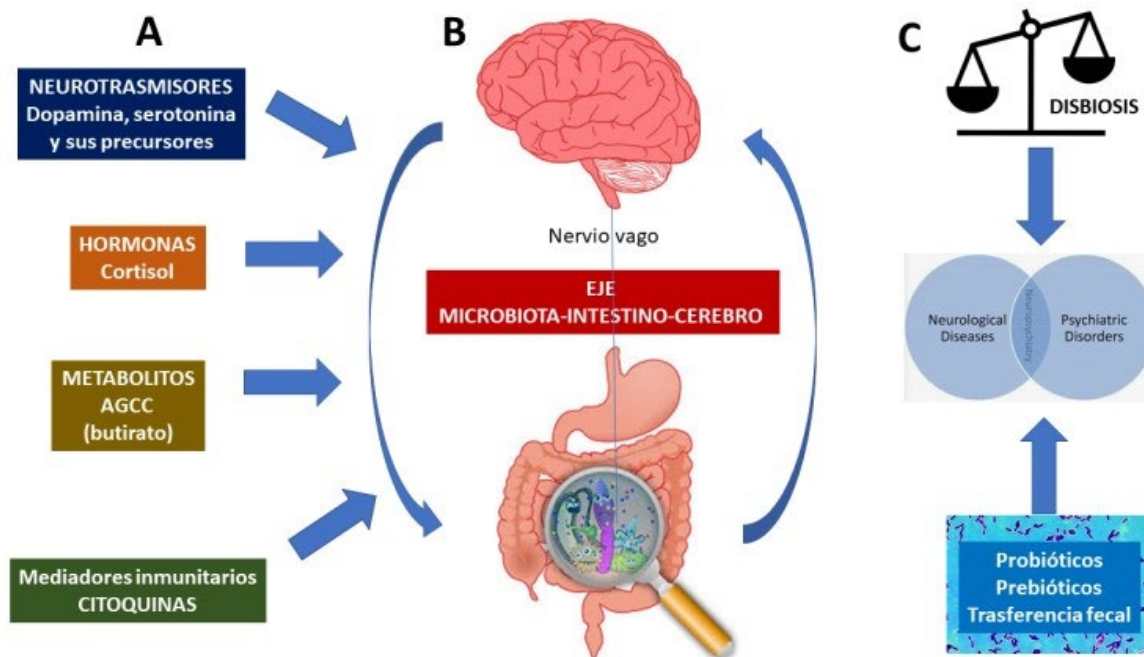


Figura N° 1: Patogénesis de la disbiosis en las alteraciones del eje intestino-cerebro

Bifidobacteria faecalibacterium

Fuente: Fuente del Rey; [Álvarez Calatayud](#). 2021

Para comprender lo antes mencionado es necesario saber que la microbiota gastrointestinal normal está conformada por un conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que residen en nuestro cuerpo y participan de funciones metabólicas, nutricionales, inmunológicas y estructurales.

Pertenecen a 4 divisiones o filos previamente conocidos como: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria. (8). Sin embargo, recientemente ha habido una reclasificación taxonómica a: Bacillota, Bacteroidota, Pseudomonadota y Actinomycetota respectivamente (Ver figura N°2) (9). El 90% de todos los tipos filogenéticos (filotipos) de bacterias colónicas pertenecen a sólo 2 de las 70 divisiones conocidas (phyla) en el dominio Bacteria: Bacillota y Bacteroidota.

Estas varían su composición y van aumentando su abundancia hacia los segmentos más distales del tracto gastrointestinal (8).

Si bien no existe un consenso sobre la definición de “microbiota saludable”, la diversidad, riqueza y estabilidad de la misma se consideran factores importantes para mantener homeostasis y sus funciones, particularmente durante la exposición a factores estresantes (10).

En el caso de los pacientes con SII, se observa una disminución de lactobacilos y bifidobacterias, e incluso mayor inestabilidad de la microbiota en una misma persona a lo largo del tiempo (11) (Ver figura N°3)

Partiendo de este modelo multifactorial generador del SII, se podría plantear el tratamiento del SII en tres niveles. El primero, un enfoque tradicional o periférico que busca solucionar el síntoma principal (dolor, diarrea, constipación). El segundo sería el central, con la utilización de psicofármacos y/o terapias psicológicas, y el tercero la modulación de la microbiota intestinal con dieta, prebióticos, probióticos, simbióticos y antibióticos, cuyo objetivo es impactar sobre la composición y/o funciones de la microbiota intestinal (4).

Los probióticos se definen como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped” (12).

Los mismos deben de cumplir una serie de características para su uso como ser microorganismos no patógenos ni tóxicos, sin efectos adversos; capaces de atravesar los tramos altos del tubo digestivo manteniendo su supervivencia (resistir a la secreción gástrica, biliar, vaciamiento gástrico, motilidad intestinal) y tener capacidad de adherencia y de colonización del epitelio intestinal para seguir los efectos sobre la salud deseados; contener el número adecuado de microorganismos viables (efecto dosis-dependiente) para lograr el efecto beneficioso demostrado; incluir el género, especie y cepa específica. Este último es un requisito esencial para cualquier microorganismo que se pretenda comercializar, ya que los efectos beneficiosos sólo pueden atribuirse a las cepas estudiadas, y no a la especie o a todo un grupo de probióticos (efecto cepa-específico) (14).

Los mecanismos de acción de los probióticos a nivel intestinal incluyen la modulación de la microbiota intestinal por competencia e inhibición de la adhesión de patógenos al epitelio intestinal por la producción de bacteriocinas, ácidos

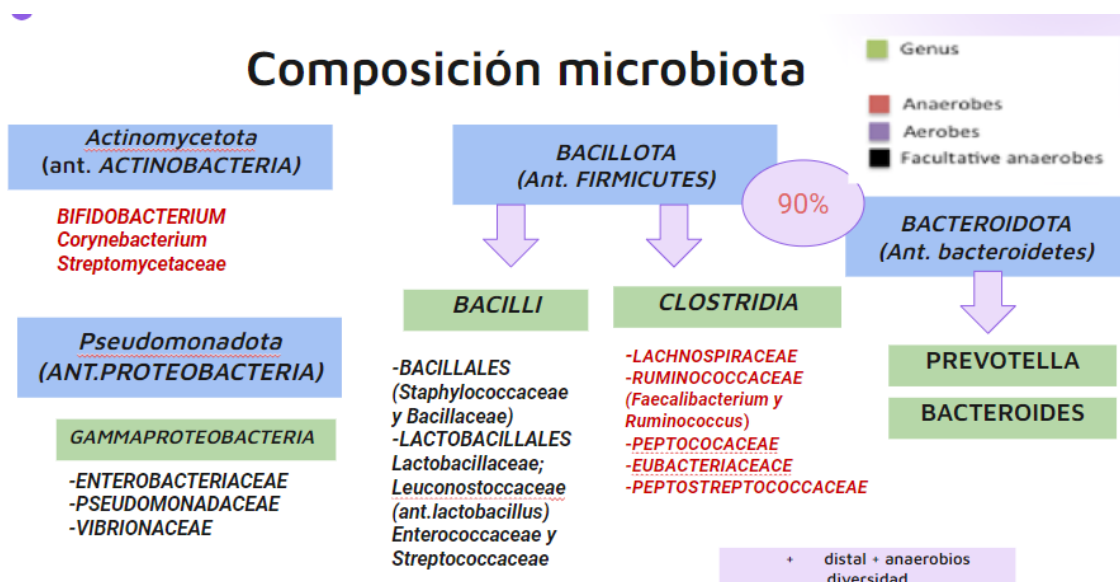


Figura N°2: Clasificación de filos bacterianos. Fuente: elaboración propia. (10)

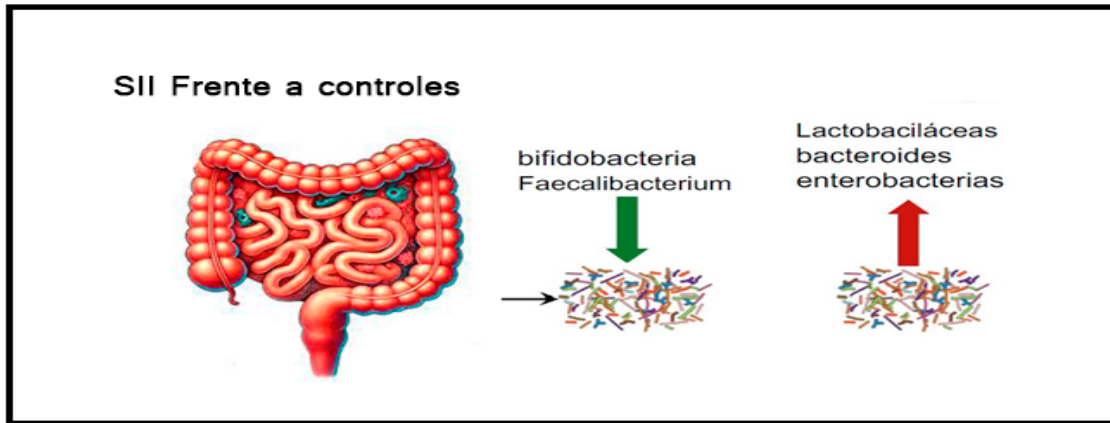


Figura N° 3: modificado de Disbiosis en SII. Fuente: Pittayanon, R. et al. 2019 (13)

grasos de cadena corta (AGCC) y biosurfactantes; mejora en la función de barrera intestinal, aumentando la capa de moco y la producción de proteínas de uniones estrechas; efectos antiinflamatorios a través de la supresión de citoquinas proinflamatorias; mejora de la inmunidad intestinal estimulando la producción de IgA secretora.

Los mecanismos implicados en la modulación de la microbiota intestinal dependen de la capacidad de las cepas probióticas o combinaciones de cepas para inhibir, desplazar o interferir en el proceso de adhesión de cepas patógenas. (19)

Además, los probióticos participan en la regulación endocrina y neurológica del intestino (16). Las señales procedentes de la microbiota intestinal modulan aspectos de la homeostasis a través de vías de comunicación neuronal, endocrinas e inmunitarias entre el intestino y el cerebro. En conjunto, esto ha establecido el concepto de eje microbiota-intestino-cerebro.

En circunstancias normales, el nervio vago es activado por microbios intestinales y metabolitos que responden a la dieta, como los AGCC, o factores endocrinos, enzimas y neurotransmisores como la serotonina, la dopamina, la acetilcolina, el glutamato, el ácido γ -aminobutírico (GABA) y la noradrenalina. Cada uno de estos factores pueden verse afectados por alteraciones en la composición de la microbiota y están implicados en la patología del SII, como se muestra en la (Ver Figura N° 1). En el SII, la fisiopatología implica una alteración de la composición de la microbiota intestinal, un deterioro de la integridad de la mucosa intestinal y una inflamación de bajo grado, varios de estos factores también pueden desencadenar fluctuaciones en la actividad del sistema nervioso entérico (SNE), con el consiguiente efecto en el cerebro.

En los pacientes con SII, las manifestaciones fisiológicas están estrechamente relacionadas con los neurotransmisores, incluyendo la motilidad gastrointestinal anormal, las anomalías sensoriales viscerales, las anomalías sensoriales centrales, la ansiedad y la depresión. Estos neurotransmisores no solo regulan el flujo sanguíneo, sino que también influyen en el movimiento intestinal, la absorción de nutrientes, la inmunidad natural del sistema gastrointestinal y la microbiota (18) (Ver figura N° 1 y 4).

Consideramos el uso de probióticos como una herramienta de relevancia en el tratamiento

del SII. Si bien existen múltiples trabajos, guías y consensos internacionales al respecto, a nivel nacional la evidencia es inconsistente y diversa. Por tal motivo realizamos una búsqueda bibliográfica que unifique la información existente como herramienta valiosa, teniendo como objetivo examinar las recomendaciones propuestas por guías y consensos internacionales avalados científicamente sobre el uso de probióticos en el SII. Los objetivos específicos fueron (i) Identificar los diferentes géneros, cepas y especies recomendadas en cada país o región (ii) Resumir las recomendaciones disponibles para mejorar las opciones terapéuticas existentes.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de revisión descriptiva, que incluyó búsquedas bibliográficas de registros web científicos de acceso libre y gratuito tales como "Pubmed", "Scielo", "Redalyc", "Nutrients", Elsevier, mediante palabras clave como "guías de tratamiento

SII"; "Probióticos"; "SII"; "microbiota en SII" tanto en inglés como en español. La misma se realizó entre mayo y octubre del año 2023. Se tuvieron en cuenta Guías y/o Consensos Internacionales de Gastroenterología de Organismos que identifiquen como parte del tratamiento del SII en adultos el uso de probióticos, con fecha de publicación no mayor a 7 años, a excepción de 1 consenso encontrado.

Se incluyeron en el análisis: Primer Consenso de Centroamérica y del Caribe para el SII, Consenso Latinoamericano, Recomendaciones para el manejo del SII de Francia, Guía de manejo de SII de Polonia, Guía Práctica para el Manejo del SII Canadiense, Guía Clínica de Diagnóstico y Tratamiento para el SII de México, Guía para el Tratamiento del SII de Italia, Guía Prácticas Clínica Basadas en la Evidencia para el SII de Japón, Actualización de las Directrices para el SII de Alemania, Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del SII de Colombia, Guía de actuación y documento de consenso de España, Guía de Actuación y Documento de Consenso sobre el Manejo de

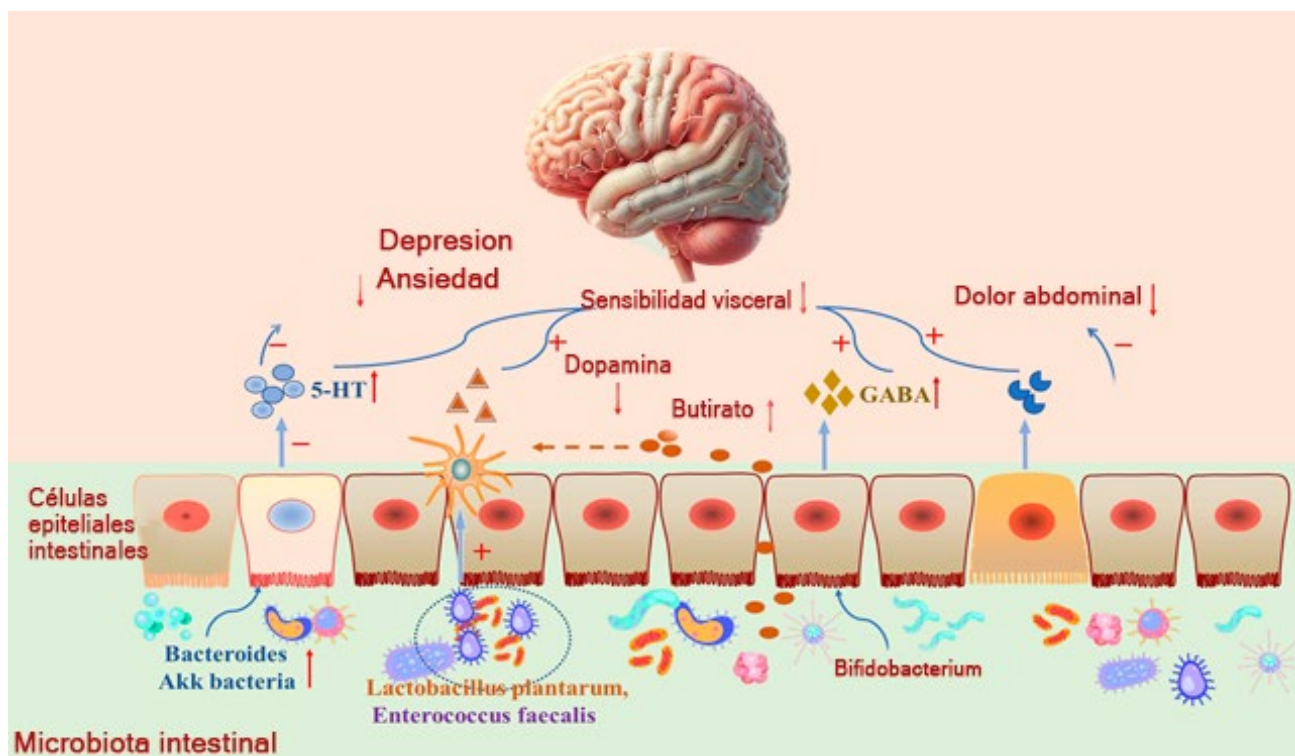


Figura N° 4: Neurotransmisores en el Eje Microbiota-Intestino-Cerebro en SII. Modificada de Minijia Chen, et al. 2022

Preparados con Probióticos y/o Prebióticos y las Directrices de la Organización Mundial de Gastroenterología (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31,32).

Se excluyeron Guías que no mencionaron los probióticos como parte del tratamiento de dicha patología por falta de evidencia y aquellas que recomendaban la utilización de probióticos multicepas (Guía Clínica del SII de Rusia, Guía del Colegio Americano de Gastroenterología para SII de EEUU y Guía de Tratamiento para el SII Británica). Los datos recolectados del género, especie y cepa de cada probiótico se agruparon según guía o consenso de cada país en una base de datos Excel destinada para tal fin.

Resultados

Se incluyeron 15 búsquedas bibliográficas inicialmente, de las cuales se excluyeron 3, por recomendar el uso de probióticos multicepas y/o excluir el uso de los mismos como parte del tratamiento del SII, quedando la muestra finalmente conformada por 12 Guías y Consensos.

Los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* fueron los encontrados con mayor frecuencia en la bibliografía analizada representando el 83% y 75% respectivamente, contrariamente a *Clostridium* y *Propionibacterium* (8,3% cada uno).

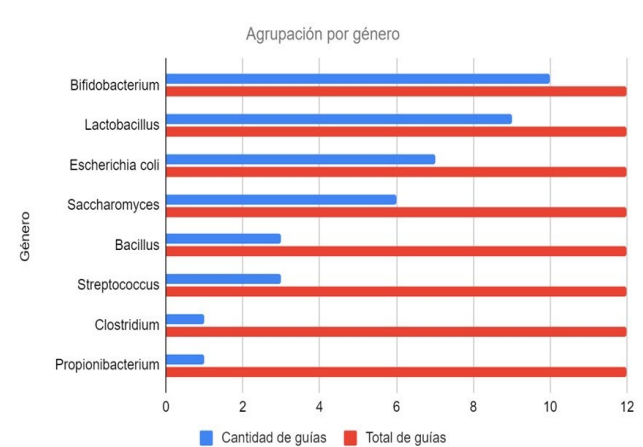


Gráfico N°1: Frecuencia de géneros bacterianos en probióticos para SII. Fuente: elaboración propia.

En cuanto a las especies, se encontró que *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus plantarum* son las recomendadas con mayor frecuencia, representando el 75% de la muestra total, seguidas por *Escherichia coli* y *Bifidobacterium bifidum* con 58,33% el 50% respectivamente.



Gráfico N°2: Frecuencia de especies bacterianas en probióticos para SII. Fuente: Elaboración propia

Cabe destacar que no todas las guías refieren las cepas, con lo cual la recomendación de las 3 variables juntas no pudo establecerse en el total de la muestra. A pesar de ello, al menos 9 guías/consensos nos brindaron la información completa, siendo así que *Bifidobacterium longum* 35624, *Lactobacillus plantarum* 299v, *Escherichia coli* DSM17252 y *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 tuvieron una frecuencia de 75%, 67%, 58% y 50% respectivamente.

N	Género - Especie- Cepa
9	<i>Bifidobacterium longum</i> 35624
8	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v
7	<i>Escherichia coli</i> DSM17252
6	<i>Bifidobacterium Bifidum</i> MIMBb75
3	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745
3	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856

Tabla N°1: Frecuencia de cepas en probióticos para SII Fuente: elaboración propia

En cuanto a la relación de cada probiótico con mejoras en la sintomatología del SII, las cepas *Bifidobacterium longum* 35624, *Lactobacillus plantarum* 299v y *Escherichia coli* DSM 17252 reportaron disminución en la distensión abdominal y flatulencias, en tanto *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 disminuyeron el dolor abdominal y presentaron mejoría en la consistencia de las heces.

A su vez, se menciona que las cepas *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 (29) y *Escherichia coli* DSM17252 (28) fueron más eficaces que el placebo para los síntomas típicos del SII.

Las cepas mencionadas pueden ayudar a reducir los síntomas del síndrome del intestino irritable mejorando la evaluación global de los síntomas, la severidad del dolor abdominal y distensión abdominal, el efecto sobre la persistencia de los síntomas, y la calidad de vida (25). Se sugiere el uso de cepas probadas, en lugar de probióticos como grupo, para reducir síntomas generales del SII como la hinchazón y diarrea. (24)

Discusión

Existen diversas aproximaciones en el abordaje terapéutico del SII, sin que se defina una clara estrategia dominante. Múltiples trabajos abordan el uso de probióticos como uno de los pilares del tratamiento para el SII, con una variabilidad en los resultados clínicos (15).

La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda el uso de probióticos sólo en el contexto de un ensayo clínico sin recomendaciones sólidas en adultos sintomáticos con SII (36). La revisión técnica se basó en 76 ensayos controlados aleatorizados (ECA) que utilizaron 44 cepas probióticas diferentes o combinaciones. Para la mayoría de los estudios que informaron un beneficio, los datos se derivaron de un solo ECA. La revisión sistemática de Ford *et al*, analiza la eficacia de los probióticos en el SII, y si bien sugieren que ciertas cepas individuales (*Lactobacillus plantarum*, *E. coli* y *Enterococcus faecium*) como las combinaciones de cepas (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Streptococcus thermophilus*) mejoran los síntomas generales, no pueden determinar la superioridad de ninguna cepa en particular (20).

Por otro lado, una reciente revisión sistemática, considera que los probióticos alivian la sintomatología general del SII, especialmente el dolor y la distensión abdominal. En términos de géneros probióticos con mayor evidencia se refieren a *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacillus*. Y en cuanto a especie, el más efectivo fue *Bifidobacterium bifidum* al presentar beneficios en menor dosis y tiempo de tratamiento (33).

En relación con la utilización de probióticos monocepa o multicepas, numerosos estudios analizan las diferentes combinaciones (35), afirmando que estos últimos podrían presentar mayores beneficios (4).

En el trabajo de Fjeldheim, H., los probióticos de múltiples cepas tuvieron el potencial de mejorar los síntomas del SII, y aunque ninguno de los ensayos incluidos utilizó la misma mezcla de probióticos, se observaron algunas tendencias con respecto a la eficiencia de diferentes especies. La especie *Lactobacillus acidophilus*, estuvo presente en todos los suplementos que demostraron beneficios (n:6), *Streptococcus thermophilus* en cuatro de los estudios analizados y *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium longum* en tres de los referidos. (34)

A su vez la revisión sistemática de Ruiz Sanchez, *et al*, menciona otras especies del mismo género con posibles beneficios en el tratamiento. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* mejoró el dolor abdominal y la consistencia de la materia fecal, mientras que *Bifidobacterium bifidum* demostró mejoras en la reducción de dolor y distensión como también en la urgencia evacuatoria. A su vez, en concordancia con lo analizado, *Bifidobacterium infantis* redujo el dolor abdominal, la distensión y la dificultad evacuatoria, por lo cual el beneficio parecería estar más asociado al género que a la especie (33). Otros estudios encontraron evidencia moderada para el uso del género *Escherichia*, una certeza baja para *Lactobacillus* y *Lactobacillus plantarum* 299V, y una certeza muy baja para los probióticos combinados (36).

Los probióticos más estudiados hasta el momento son del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, coincidiendo con las cepas más recomendadas en la bibliografía tanto en formato monocepas como multicepas.(14;30).

De acuerdo a la bibliografía consultada en nuestro trabajo, la cepa con mayor grado de evidencia como parte del tratamiento en el SII fue *Bifidobacterium longum* 35624, con efectos positivos en los síntomas globales y en la hipersensibilidad visceral (4,35), si bien se puede observar la variabilidad de resultados y dificultad de individualizar una única recomendación como tratamiento del SII.

Consideramos importante destacar la relevancia y particularidad de nuestro estudio al comparar las recomendaciones de guías y consensos internacionales sobre el uso probióticos como parte del tratamiento en SII.

El análisis realizado establece un marco de referencia valioso para futuros estudios e invita a profundizar y ampliar la búsqueda de documentos internacionales y nacionales, e incluir como objeto de estudio las recomendaciones de probióticos multicepas, sumando el uso de prebióticos/simbióticos como coadyuvantes para mejorar el abordaje nutricional en SII. Los estudios futuros deberán evaluar la suplementación con probióticos para la mejora de síntomas en SII, teniendo en cuenta factores confusores y considerando que estarán disponibles suplementos probióticos más individualizados y personalizados como aquellos de nueva generación, siendo *Akkermansia*, *Bacteroides* y *Faecalibacterium* los microorganismos que se proponen como relevantes para futuras investigaciones (34).

Conclusiones

El tipo de cepa no se reporta en todas las guías y consensos evaluados. Aun así, *Bifidobacterium longum* 35624 (n: 9) fue la cepa encontrada con mayor frecuencia, coincidiendo con la especie y género que brindaron mayor evidencia.

La mejora de síntomas es poco específica en la bibliografía en cuanto al tipo de especie, género y cepa. A pesar de ello, en todas las guías en que fueron incluidas, *Bifidobacterium longum* 35624, *Lactobacillus plantarum* 299v y *Escherichia coli* DSM 17252 mostraron mejorar la distensión abdominal y flatulencias.

La evidencia hasta ahora analizada sugiere que los probióticos no tienen contraindicaciones ya que son organismos vivos con eficacia y seguridad ampliamente demostradas. Es necesario establecer parámetros concretos desde la práctica clínica, para poder indicar de manera segura qué especies, y cepa específica, dosis de probióticos y tiempo del tratamiento. Para concluir, los probióticos son una opción prometedora para mitigar algunos síntomas del SII; sin embargo, la calidad y cantidad general de evidencia es baja. Por lo tanto, aún se necesitan estudios para emitir recomendaciones de fortaleza.

Referencias bibliográficas

1. Valdovinos-Díaz MA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: Are they Ready for Clinical Practice? *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2021;51(3):123-134.
2. Coriat BJ, Azuero OAJ, et al. Uso de probióticos en el síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión de la literatura. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2017;32(2):141-155.
3. Mearin F, Ciriza C, et al. Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: concepto, diagnóstico y continuidad asistencial. (Parte 1 de 2) *Aten Primaria*. 2017 Jan;49(1):42-55.
4. Bustos Fernandez LM, Hanna Jairala I. Tratamiento actual del síndrome de intestino irritable: una nueva visión basada en la experiencia y la evidencia. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2019;49(4):381-393.
5. De la Fuente del Rey M, Álvarez Calatayud G. Eje microbiota-intestino-cerebro. Su relación en el binomio salud/enfermedad. Disponible en: <https://www.elprobiotico.com/eje-microbiota-intestino-cerebro/>.
6. Otero RW, Otero PL, et al. Síndrome de intestino irritable (SII): Nuevos conceptos en 2023. *Medicina*. 2022 Nov;44(3):347-371.
7. Ringel Y, Ringel-Kulka T. The Intestinal Microbiota and Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Nov-Dec;49 Suppl 1.
8. Basain Valdés MC, Valdés Alonso MC, et al. Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. *MEDISAN*. 2015;19(12):1536-1545.
9. Suárez E. Los cambios en la nomenclatura taxonómica: irritantes pero reveladores. *An Microbiota Probióticos Prebióticos*. 2023;4(2):213-219.
10. Fritz EC, Bhandari V. The Human Neonatal Gut Microbiome: A Brief Review. *Front Pediatr*. 2015;3:30.
11. Man, F., Bustos Fernández L.M., et al. Síndrome de intestino irritable: ¿un trastorno funcional?. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, vol. 43, núm. 4, diciembre, 2013, pp. 321-334 Sociedad Argentina de Gastroenterología Buenos Aires, Argentina.
12. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Declaración de consenso de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos sobre el alcance y uso apropiado del término probiótico. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506-514.
13. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Microbiota intestinal en pacientes con síndrome del intestino irritable: una revisión sistemática. *Gastroenterología*. 2019 Jul;157(1):97-108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049.
14. García LG, Palacios Bermejo A, et al. Probióticos, prebióticos, simbióticos, postbióticos conceptos generales. *Anales de Microbiota Probióticos Prebióticos*. 2024;5(1):137-139. Disponible en: <https://semipyp.es/wp-content/uploads/2024/02/AMPP-5-1.pdf>.
15. Ramakrishna BS. Probiotic-induced changes in the intestinal epithelium: implications in gastrointestinal disease. *Trop Gastroenterol*. 2009. Apr-Jun;30(2):76-85.
16. Lin Chang,1 Anthony Lembo. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2014;147:1149-1172.
17. Heng-Li Niu, et al. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. *International Journal of Surgery* 75 (2020) 116-127.
18. Vergara Alvira, M. S., Ahumada Ossa, L. M., & Poveda Espinosa, E. (2022). Estrés, depresión, ansiedad y el hábito alimentario en personas con síndrome de intestino irritable. *Revista Colombiana De Gastroenterología*, 37(4), 369-382.
19. Simon E, Călinoiu LF, Mitrea L, Vodnar DC. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2021;13(6):2112. doi: 10.3390/nu13062112.
20. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044-1060.
21. Galdámez Estrada JA, Aguilar Paiz L, et al. Primer consenso centroamericano y del Caribe del síndrome de intestino irritable. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2023;53(2):137-163. doi: 10.52787/agl.v53i2.272.
22. Valenzuela J, et al. Un Consenso Latinoamericano Sobre El Síndrome Del Intestino Irritable. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27(5):325-343.
23. Sabaté JM. Recommendations sur la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) 2022. Disponible en: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2022/recommandations-sur-la-prise-en-charge-du-syndrome-de-lintestin-irritable-sii/>.
24. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(1):6-29.
25. Valdovinos MA, Montijo E, et al. The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology. *Rev*

- Gastroenterol Mex. 2017 Apr-Jun;82(2):156-178. doi: 10.1016/j.rgm.2016.08.004.
26. Barbara G, Cremon C, et al. Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome: Joint Consensus from the Italian Societies of: Gastroenterology and Endoscopy (SIGE), Neurogastroenterology and Motility (SINGEM), Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Digestive Endoscopy (SIED), General Medicine (SIMG), Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition (SIGENP) and Pediatrics (SIP). Dig Liver Dis. 2023 Feb;55(2):187-207. doi: 10.1016/j.dld.2022.11.015.
27. Su GL, Ko C, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2020;159(2):697-705. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.039.
28. Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). Z Gastroenterol 2021; 59: 1323-1415.
29. Alvarado, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de intestino irritable en población adulta. Revista Colombiana de Gastroenterología [en línea]. 2015, 30(1), 43-56[fecha de Consulta 29 de Septiembre de 2024]. ISSN: 0120-9957
30. Álvarez Calatayud G, Mateos Lardiés AM, coordinadores. Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria SEFAC-SEPyP. 1ª ed. SEPyP y SEFAC;2018.
31. Directrices Globales de la Organización Mundial de Gastroenterología (Probióticos y Prebióticos). Febrero 2023.
32. Cristina Ruiz-Sánchez, et al. Evaluation of the efficacy of probiotics as treatment in irritable bowel syndrome. Endocrinol Diabetes Nutr. 2024;71:19-30. irritable bowel syndrome: In memory of Professor Witold Bartnik. Prz. Gastroenterol. 2018;13(4):259-288. doi: 10.5114/pg.2018.78343.
33. Fjeldheim H, et al. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients* 2019, 11(9), 2048 .
34. Fukudo S, Okumura T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. J Gastroenterol. 2021 Mar;56(3):193-217. doi: 10.1007/s00535-020-01746-z.
35. Coriat BJ, Azuero OAJ, et al. Uso de probióticos en síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión de la literatura. Rev Colomb Gastroenterol. 2017;32(2):141-155.

Dr. Iván Francisco Pérez Herrera

Seguidor de Jesucristo.
Md. Pediatra.
CEO y Founder de Pediahome y El Holobionte.
Magister en microbiota humana, probióticos y prebióticos de la Universidad Europea de Madrid.
Coordinador y docente del diplomado de microbiota humana y curso de microbiota humana, Universidad de los Andes (Colombia).
Director de la consulta de modulación del microbioma para el manejo de enfermedades.
Asesor científico para la industria farmacéutica
Asesor Médico-científico para el estudio metagenómico del microbioma y su aplicación clínica.
Fundador y presidente de GIEMyN (Grupo Iberoamericano de Estudio del Microbioma y la Nutrición).
Expresidente de ACoPyP (Asociación Colombiana de Probióticos y Prebióticos)
Miembro de la SIAMPyP (Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos), SEMiPyP (Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos) y SCP (Sociedad Colombiana de Pediatría).
Speaker internacional.
Director comité científico revista Microbioma, microbiota, genes y ambiente.

Rol del Eje Intestino-Cerebro-Microbiota en la regulación de la ingesta de alimentos y en el desarrollo de obesidad y Síndrome metabólico. Parte 2

Resumen

La conexión existente entre el intestino, su microbioma y el cerebro humano, ha sido recientemente descrita y ampliamente estudiada, principalmente en lo referente a las alteraciones del estado de ánimo, secundarias a disrupciones en dicha conexión. Sin embargo, este eje de doble vía, que afecta tanto al SNC (Sistema Nervioso Central), como

al TGI (Tracto Gastrointestinal) y que esta influenciado a su vez por el sistema neuroendocrino y el sistema inmune, no sólo manifiesta sus alteraciones a nivel del estado de ánimo, sino también en la sensación de saciedad al comer, en la elección de los alimentos, en el acúmulo de grasa visceral y corporal total y en la sensibilidad a la insulina

(entre otras manifestaciones) y por ende en el riesgo de desarrollar sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico. El tema de nuestra revisión el día de hoy será entonces, sobre cómo nuestro microbioma intestinal interviene en todas estas funciones y como mediante el uso de ciertos probióticos clásicos, podemos modularlo para que actúe a nuestro favor, controlando nuestro peso y el riesgo de desarrollar síndrome metabólico.

Palabras clave

Microbiota, microbioma, intestino, cerebro, síndrome metabólico, obesidad, sobrepeso, probióticos.

El TGI (Tracto Gastrointestinal) y el cerebro interactúan de forma compleja y bidireccional utilizando la circulación sanguínea y los nervios craneales como canales de comunicación (figura 1). En este proceso, las hormonas liberadas por las células enteroendócrinas (EEC) estimulan el cerebro a través de la vía humoral o neural, y los enterocitos actúan como sensores del contenido luminal, liberando diferentes combinaciones de hormonas intestinales, que actúan sinérgicamente para detener la ingesta de alimentos y producir saciedad a través de la señalización endocrina y nerviosa. Dentro de las hormonas intestinales se incluyen Colecistoquinina (CKK), péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), péptido YY (PYY), oxitomodulina (OXM), y péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) los cuales llegan al cerebro (camino aferente) y generan señales centrales (vía aferente) que transmiten impulsos periféricos que causan un efecto (vía eferente) anorexígeno.

A continuación, describiré de manera sucinta, dichas sustancias.

La CCK está implicado en diferentes procesos fisiológicos, como motilidad intestinal, vaciado gástrico, contracción de la vesícula biliar y secreción pancreática, pero también en la regulación de la ingesta de alimentos y homeostasis energética. Esta sustancia tiene un efecto regulador negativo sobre la secreción de grelina, la hormona orexigénica por excelencia junto al neuropéptido Y (NPY). Por otra parte, el GLP-1, es producto de la escisión del gen pre-proglucagón, tiene actividad anorexígena e hipoglucémica (1, 2), inhibe la secreción de glucagón, y estimula la síntesis y liberación de insulina; también inhibe la secreción ácida gástrica inducida por alimentos, promueve la distensión gástrica y retrasa el vaciado gástrico, generando sensación de saciedad (3).

El PYY promueve la absorción de nutrientes retrasando el vaciado gástrico ("freno ileal") e inhibe la secreción de líquidos y electrolitos en el intestino delgado. El PYY también tiene actividad vasoconstrictora y participa en la denominada natriureis de sobremesa, reduciendo la velocidad de filtración glomerular.

Todas estas sustancias tienen efecto a nivel central por receptores específicos para cada una de ellas (CCK-2R, GLP-1R, e Y2), ubicados en la eminencia y el área postrema-medial del hipotálamo (núcleo arcuato), los cuales están altamente vascularizados. El núcleo arcuato (ARC), es el núcleo hipotalámico más relevante en la respuesta de saciedad, contiene dos tipos de neuronas:

La primera población neuronal, expresa receptores para neuropéptidos tales como la Propio melanocortina (POMC), la

alfa MSH (Hormona Estimulante de los melanocitos) y transcripto-reguladores de cocaína y anfetamina o endocannabinoides (CART), que tienen efectos agonistas sobre los receptores de melanocortina 3 (MC3) y 4 (MC4), induciendo saciedad y modificando la regulación energética por numerosos mecanismos.

La estimulación de los receptores para Melanocortina (MC), producida por la ingesta de alimentos y por la leptina, inhibe la liberación basal de insulina y altera el metabolismo de carbohidratos probablemente a través de la estimulación del sistema nervioso simpático, y aumenta el consumo celular de oxígeno con el consecuente incremento en la producción de energía (4). En el tronco encefálico y en el núcleo del tracto solitario (NTS), también hay poblaciones neuronales de similares características.

La segunda población neuronal del ARC es rica en receptores para NPY y el péptido relacionado con agutíes (AgRP), que producen estimulación de la ingesta de alimentos. Recientemente, el descubrimiento de la completa la morfología de los EECs reveló una interacción más íntima y compleja entre estas y neuronas aferentes vagales, como se sugirió inicialmente a través de una estructura similar a un axón, conocida como neuropodio (5-7).

La presencia de receptores hormonales intestinales en neuronas aferentes vagales, tales como CCK-1R, GLP-1R, y receptor Y2 y MC4-R, también fue demostrada (5-7). La deficiente regulación de la secreción hormonal intestinal está presente no sólo en pacientes obesos y con sobrepeso, sino también en las personas que sufre de Diabetes Mellitus Tipo 2 (T2DM). Por ejemplo, GLP-1 plasmático y PYY son más bajos en esas personas, debido a su secreción reducida en el intestino (8). Recientemente, fue identificada una adipocina con alta producción en el tejido adiposo de personas obesas, que induce un aumento de la hidrólisis de GLP-1 y OXM, reduciendo su vida media y produciendo un menor efecto saciante (9). El nivel plasmático de CCK es más alto en personas obesas, a pesar de que estos pacientes no experimentan sensación de saciedad más evidente, debido a desensibilización de sus receptores en áreas cerebrales implicadas en la saciedad (10).

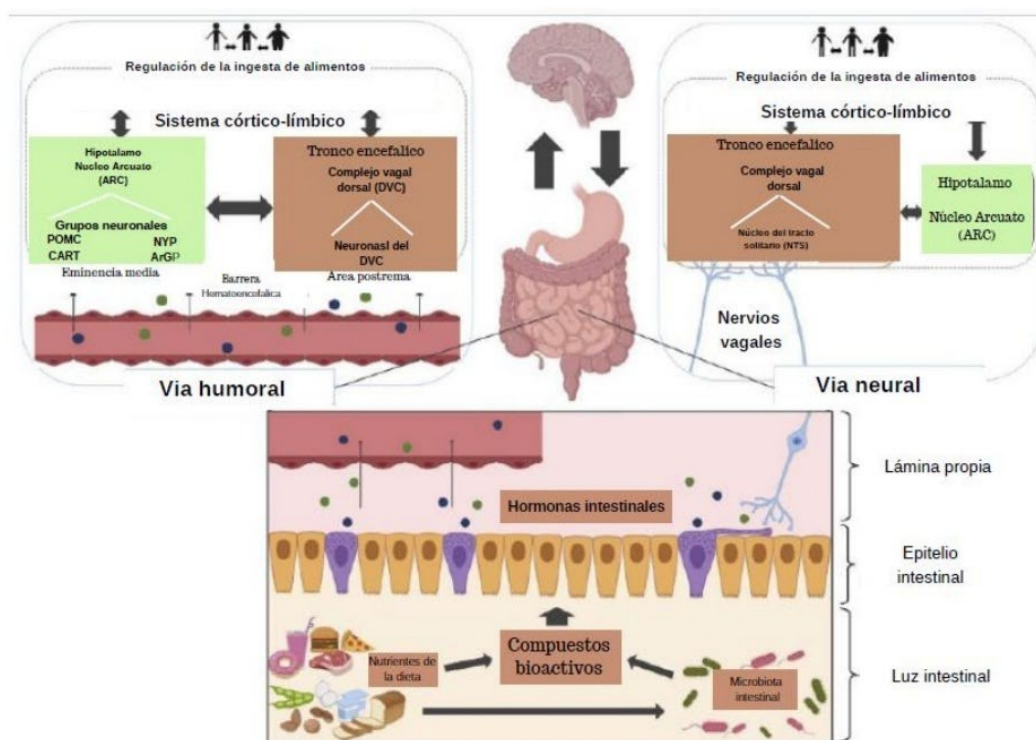


Figura 1. Esquema del eje Microbiota-Intestino-Cerebro, de las vías neuronales y humorales, que lo conforman y de la estrecha relación de las Células Entero Endocrinas (EECs), con las diferentes regiones del cerebro. Figura modificada de Pizarroso et al. 2021.

Por otra parte, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son metabolitos de la microbiota producidos por la fermentación principalmente de carbohidratos complejos, pero también de proteínas no digeribles, provenientes de la dieta. Los más importantes son butirato, propionato, y acetato y están asociados a efectos antiinflamatorios, disminuyendo la acción del LPS y también reducen la ingesta de alimentos mediante la señalización intracelular para la liberación de péptidos anorexígenos. Se ha demostrado además que el butirato y el propionato tienen un papel protector contra obesidad inducida por la dieta y la resistencia a la insulina (11). Receptores para AGCC se encuentran en las neuronas, lo que sugiere una estimulación directa en los nervios aferentes vagales a nivel intestinal (12).

También es importante tener en cuenta la posibilidad de que nuestra microbiota juegue un papel preponderante en la elección de los alimentos por parte de su hospedador. Esta hipótesis ha sido estudiada y sugiere que la microbiota influiría en su hospedador para elegir los alimentos en los que se especializa el metabolismo de esta microbiota. Una Hipótesis alternativa, es que los antojos de alimentos específicos son el resultado de escasez de micronutrientes, y justifica lo contrario de la primera hipótesis: preferencia por alimentos ricos en micronutrientes que habían faltado en la dieta del hospedador (13).

Por otra parte, ciertas proteínas bacterianas se han relacionado con la señalización de la saciedad. Informes recientes

encontraron que la proteasa caseinolítica B (ClpB), una proteína relacionada con la defensa de la bacteria ante el shock por calor y que es producida por algunas Enterobacterias, tiene una conformación estructural que mimetiza al neuropéptido anorexígeno, hormona estimulante de melanocitos o alfa-MSH, estimulando la secreción de PYY entre otras acciones, produciendo un efecto en el aumento de la saciedad y disminución asociada del índice de masa corporal (14).

Probióticos y su papel en el tratamiento de la obesidad, el sobrepeso y el síndrome metabólico

Los probióticos, se definen como microorganismos vivos, que, cuando se administran en concentraciones adecuadas, son capaces de producir efectos benéficos en la salud de la persona que los consume, según la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (15).

Estos probióticos han sido empíricamente seleccionados para su uso extensivo en alimentos fermentados durante siglos y por su seguridad histórica. Por el contrario, debido a esta amplia definición, su uso se ha generalizado, haciéndolos menos efectivos contra enfermedades específicas (16). Desde entonces, numerosos estudios se han publicado con el fin de demostrar los beneficios de los probióticos en una extensa lista

de trastornos y/o enfermedades.

Los probióticos tradicionales correspondientes a cepas o especies en general pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Estos probióticos han sido estudiados en trastornos relacionados con la obesidad con resultados clínicos contradictorios, posiblemente por las diferencias en microbiota basal de cada individuo y a la heterogeneidad de las poblaciones ensayadas, las cepas y las dosis utilizadas.

Algunos mecanismos sugeridos mediante los cuales los probióticos mejoran la salud intestinal y reducen los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad son los siguientes (figura 2):

- A. Inmunomodulación a favor de respuestas antiinflamatorias o Treg (T reguladora), correlacionado positivamente con la salud intestinal y negativamente con obesidad y diabetes.
- B. Disminución de la endotoxemia metabólica, a través de la mejora de la función de barrera del intestino.
- C. Aumento de las señales de saciedad intestinal a través del péptido YY o reducción de Ghrelina.
- D. Mejora de la acción de la insulina aumentando Secreción de GLP-1.
- E. Reducción de la adipogénesis, inflamación de bajo grado, sensación de hambre, por síntesis de ácidos grasos de cadena corta (17).

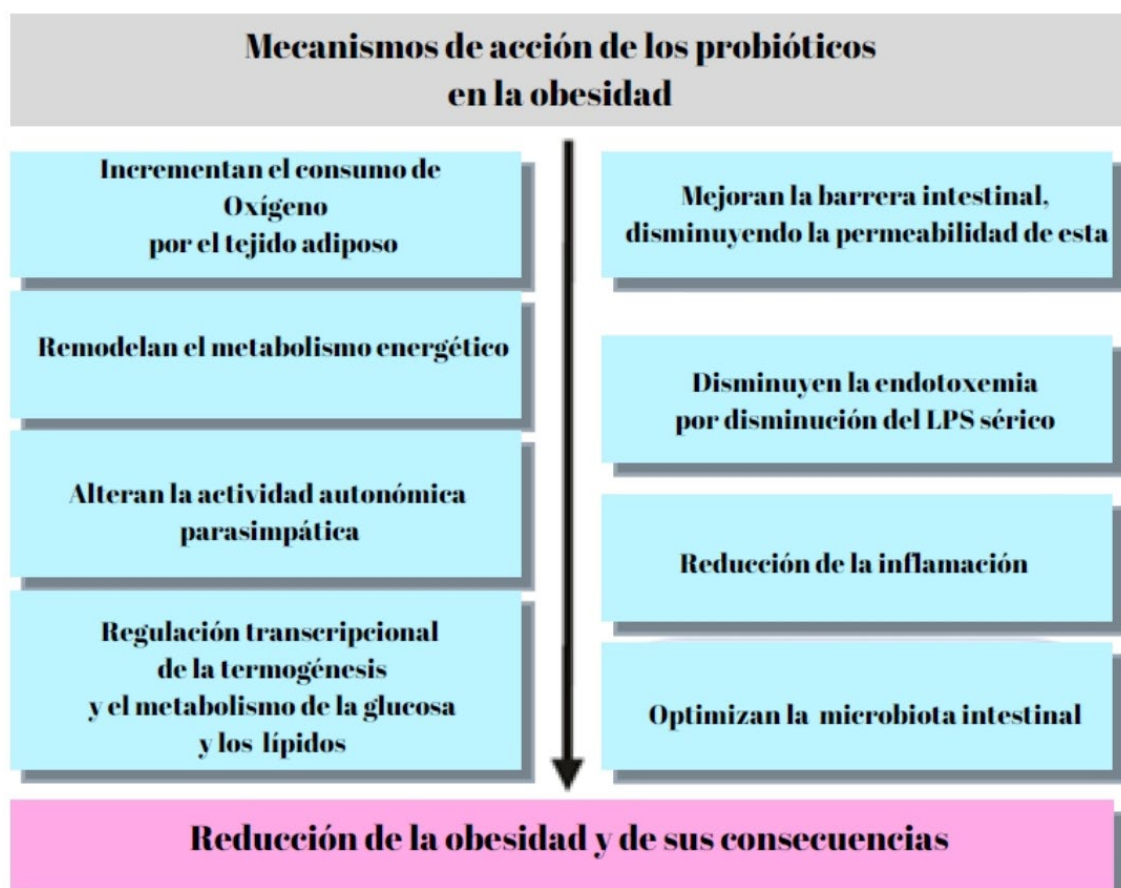
A continuación, describiré los diferentes tipos de probióticos existentes en la actualidad, la evidencia científica que soporta

su uso en pacientes con sobrepeso u obesos, sus posibles mecanismos de acción y sus posibles usos a futuro. En esta entrega haremos referencia exclusivamente a los probióticos clásicos y en la próxima entrega nos referiremos a los probiótico de siguiente generación y a los denominados “Probióticos de precisión”.

Probióticos clásicos

La administración de cepas probióticas específicas tales como como *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus gasseri* tienen efectos beneficiosos demostrados sobre la obesidad con disminución del IMC (Índice de Masa Corporal) y grasa visceral y subcutánea, tanto en sobrepeso como en sujetos obesos (18). Además, cepas de *Lactiplantibacillus plantarum* y *Lactobacillus paracasei* se han asociado con delgadez, en comparación con otras, como *Limosilactobacillus reuteri* que se ha asociado con obesidad. Todo esto confirma que los efectos fisiológicos de los probióticos son altamente dependientes de la especie o cepa (19).

A continuación, se indican algunos estudios clínicos y preclínicos de interés, donde se ensayó el uso de probióticos en sujetos obesos y los resultados obtenidos. Sharafedtinov en 2013, publico un estudio en sujetos con dieta restringida en calorías (1500 kcal por día) suplementado con queso (50 g



IS

Figura 2. Posibles mecanismos de acción de los probióticos para el disminuir el riesgo de obesidad. Figura modificada de Sundaram et al. 2019 (144)

por día) que contiene el probiótico *L. plantarum* TENSIA ($8,7 \times 10^{10}$ UFC por g) durante tres semanas. Se observó una reducción significativa del IMC en pacientes con obesidad e hipertensión, comparados con el grupo de control (pacientes alimentados con dieta restringida en calorías, complementado con queso sin este probiótico). El estudio sugirió que la suplementación de queso probiótico asociado a una dieta de restricción calórica reduce el IMC y la hipertensión en sujetos de estudio (20).

Jung et al. realizaron un estudio, con adultos con sobrepeso u obesidad, los cuales fueron suplementados con *L. gasseri* BNR17 (10^{10} UFC por cápsula; 6 cápsulas por día), una cepa probiótica aislada de la leche materna humana, administrada durante 12 semanas y midieron los cambios en la masa corporal, la grasa corporal, el comportamiento y ciertos parámetros bioquímicos, en cuatro tiempos de muestreo (0, 4, 8 y 12 semanas de intervención). Los resultados sugirieron que la suplementación de BNR17 redujo el peso corporal, la circunferencia de la cadera y la cintura comparado con el grupo placebo y no se observaron efectos adversos. El estudio sugirió que la intervención con esta cepa, redujo el peso corporal en personas obesas (21).

En otro estudio (Halkjaer et al) realizado con mujeres obesas embarazadas de 14 a 20 semanas de edad gestacional, realizó una suplementación con Vivomixx (una mezcla de *Bifidobacterium longum* DSM 24736, *Bifidobacterium breve* DSM 2472, *Bifidobacterium infantis* DSM 24737, *Streptococcus thermophilus*, DSM 24731, *Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus* DSM 24734, *Lactobacillus acidophilus* DSM 24735, *L. paracasei* DSM 24733, y *L. plantarum* DSM 24730; $4,5 \times 10^{10}$ UFC en total) hasta el momento del parto. La administración de esta mezcla probiótica redujo significativamente el aumento de peso durante el período de embarazo y redujo las complicaciones del embarazo (22). Otros estudios han encontrado que la suplementación con probióticos multicepa mejora los parámetros cardio-metabólicos y permeabilidad intestinal en mujeres posmenopáusicas obesas (23). En otro estudio (Minami et al.) realizado en adultos con sobrepeso, que fueron suplementados con *B. breve* B-3 (5×10^{10} UFC por día) durante 12 semanas, se midieron varios parámetros en la bioquímica sanguínea y el nivel de adiposidad. Los resultados indicaron que la suplementación con B-3 redujo la masa grasa y también mejoró los parámetros sanguíneos asociados a la función hepática y grado de inflamación en adultos con sobrepeso (24).

La suplementación de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*

420(B420) (10^{10} UFC por día) con o sin fibra (Litesse Ultra polidextrosa, 12 g por día) durante 6 meses, redujo significativamente la masa grasa en adultos con sobrepeso y obesos. La reducción del nivel de zonulina en sangre se relacionó con los cambios en la masa grasa del tronco. Los resultados del estudio revelaron también que la suplementación de B420 sin adición de fibra, fue suficiente para reducir la grasa corporal en sujetos estudiados (25). La influencia de la suplementación del yogur probiótico (PY) y yogur regular bajo en grasa (LFY) se ha estudiado en mujeres obesas y con sobrepeso (Madjd et al.). El consumo de PY (que contiene *B. lactis* BB12 y *L. acidophilus* LA5; 10^7 UFC por día) durante 12 semanas, junto con la dieta regular no ha influido en la reducción de peso, pero si mejora el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina en las mujeres obesas y con sobrepeso (83). La suplementación de la mezcla de probióticos (*L. rhamnosus* DSMZ 21690 (2×10^9 UFC), *L. acidophilus* ATCCB3208 (3×10^9 UFC), *Bifidobacterium bifidum* ATCC SD6576 (2×10^9 UFC), y *B. lactis* DSMZ 32269 (6×10^9 UFC) por día, por 12 semanas, mejoró el perfil hepático en niños y adultos obesos con enfermedad de hígado graso no alcohólico. Los niveles de colesterol LDL, triglicéridos (TG) y medida de la circunferencia de la cintura, también se redujeron con un nivel notable, mientras que el peso corporal, el IMC y la masa grasa no cambiaron (26).

Otro estudio (De Lorenzo et al.) con probióticos multicepa de efectos reconocidos en el SNC (psicobióticos), se realizó en mujeres con peso normal, obesidad de peso normal, sobrepeso y obesidad, durante tres semanas. La fórmula probiótica consistió en $1,5 \times 10^{10}$ UFC de *B. bifidum* SGB02, *B. animalis subsp. lactis* SGB06, *S. thermophilus* SGSt01, *S. termófilos*, *L. plantarum* SGL07, *L. delbrueckii spp. bulgaricus* DSM 20081, *L. reuteri* SGL01, *L. acidophilus* SGL11, y *Lactococcus lactis subsp. lactis* SGLc01. La suplementación redujo significativamente el IMC, la grasa corporal total, puntuaciones psicopatológicas en diferentes pruebas, sobrecrecimiento bacteriano, mientras mejoraba la masa grasa libre, el meteorismo, y frecuencia de defecación en obesos, pacientes con sobrepeso y de peso normal, en comparación con la línea de base (27).

Un estudio realizado en pacientes con obesidad severa que se sometieron a Anastomosis-Bypass Gástrico o Mini Bypass Gástrico (OAGB-MGB), se complementaron con una preparación probiótica, 4 semanas antes de la cirugía, hasta 12 semanas después de esta.

La fórmula multicepa llamada Familact, contiene *L. casei* ($3,5 \times 10^9$ UFC), *L. rhamnosus* ($7,5 \times 10^8$ UFC), *L. bulgaricus*

(10^8 UFC), *L. acidophilus* (10^9 UFC), *B. breve* (1010 UFC), *B. longum* ($3,5 \times 10^9$ UFC), y *S. thermophilus* (108 UFC) y fructooligosacárido (38,5 mg). Tras 16 semanas de suplementación, la eficiencia de la pérdida de peso, las medidas antropométricas, el estado de vitamina D, y otros marcadores inflamatorios mejoraron significativamente en el grupo de pacientes OAGB-MGB, sin afectar el folato, vitamina B12 y niveles de homocisteína (28). La influencia de la suplementación *B. animalis subespecie lactis* CECT 8145 vivos o pasteurizados, sobre el estado de salud de personas obesas, ha sido reportada por el grupo Valls. El estudio reveló que el consumo de 10^{10} UFC de células vivas al día, del probiótico estudiado, redujo significativamente el IMC, grasa visceral, índice de conicidad, circunferencia de la cintura y relación circunferencia de la cintura/altura y aumentó la población de *Akkermansia spp.* en el grupo de los adultos obesos (29). La suplementación de *Bifidobacterium CECT pseudocatenulatum* 7765 (10^9 - 10^{10} UFC por día durante 13 semanas) redujo significativamente el IMC y aumentó el nivel de omentina-1 y Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL) en niños obesos. El análisis de la microbiota reveló que la suplementación de CECT 7765 aumentó los *Alistipes* en el grupo de sujetos estudiados. El estudio afirmó que los efectos positivos de la CECT 7765 se atribuyeron al aumento de los miembros de la familia *Rikenellaceae*, los cuales se asocian con un fenotipo delgado (30).

El impacto de la suplementación con probióticos en personas obesas se ha asociado a varios factores como, la naturaleza de la cepa probiótica, la composición de la fórmula probiótica (mono o multicepa) con o sin prebióticos, la duración de la intervención, dosis y otros elementos adicionales como restricciones calóricas /dietéticas y el uso de medicamentos simultáneamente con los probióticos, etc. Un Metaanálisis reciente, informó que la suplementación con probióticos no se asoció con pérdida de peso en personas obesas, lo que puede deberse al bajo número de artículos elegidos para el análisis, en función de los criterios de selección (ensayos controlados aleatorizados); heterogeneidad en cepas y dosis de probiótico; control (placebo o ninguna suplementación con probióticos), entre otros (31). Sin embargo, un informe posterior, basado en un metaanálisis de 25 ensayos clínicos, con 1931 sujetos obesos, reveló que la suplementación con probióticos redujo efectivamente el peso corporal. El estudio también reveló que un mínimo de 8 semanas de intervención probiótica multicepa, redujo el peso corporal en sujetos obesos de manera significativa, comparado con la intervención de cepa única y menos tiempo de duración del tratamiento (32). Una

reciente revisión sistemática y metaanálisis de 15 ensayos clínicos con 957 sujetos, reveló que la intervención de la suplementación con probióticos durante 3 a 12 semanas redujo significativamente el peso corporal y masa grasa en sujetos obesos en comparación con el grupo placebo (33).

La actividad anti obesogénica de la suplementación con probióticos puede estar asociada a la capacidad de remodelar el metabolismo energético, alterar la expresión de genes relacionados con la termogénesis, metabolismo de la glucosa, y genes del metabolismo lipídico, mejorar la barrera intestinal, reducir la liberación de endotoxinas, reducir la inflamación y cambiar la actividad nerviosa parasimpática, entre otros posibles mecanismos de acción (figura 2).

Es de vital importancia al terminar de leer esta revisión, entender de manera clara que el intestino, la microbiota y el cerebro se comunican de manera directa, ya sea por vías anatómicas, metabólicas, hormonales e inmunes, que esta comunicación es bidireccional y que afecta de manera positiva o negativa a los órganos implicados y por ende al huésped, que el microbioma juega un papel determinante en nuestros hábitos alimentarios y en la regulación de nuestro peso y del perfil metabólico y que cuidando este microbioma de manera correcta, con una adecuada alimentación, hábitos de vida saludables y el empleo de ciertos probióticos que cuenten con un nivel de evidencia sólido, podemos obtener óptimos resultados en salud para la prevención y el tratamiento de la obesidad, el sobrepeso y el síndrome metabólico.

Los invito desde ya a no perderse la última entrega de esta serie, acerca del microbioma, la obesidad y el síndrome metabólico, en donde revisaremos el papel de los probióticos “Next Generation” y de los “Probióticos de Precisión”, en el manejo de estas patologías.

Referencias bibliográficas

1. Weltens N, Iven J, Van Oudenhove L, Kano M. The gut-brain axis in health
2. neuroscience: Implications for functional gastrointestinal disorders and appetite regulation.
3. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2018, 1428, 129–150.
4. Crespo M, González Matías L, Lozano M, Paz S.F. et al. Gastrointestinal hormones in
5. food intake control. Endocrinol. Nutr. 2009, 56, 317–330.
6. Spreckley E, Murphy K. The L-Cell in Nutritional Sensing and the Regulation of
7. Appetite. Front. Nutr. 2015, 2, 23.
8. Calzada R, Altamirano-Bustamante N, Ruiz-Reyes M. Reguladores neuroendocrinos y
9. gastrointestinales del apetito y la saciedad. Bol Med Hosp Infant Mex. 2008, 2008, 65(6),
10. 468-487.
11. Page A, Symonds E, Peiris M, Blackshaw L, Young R. Peripheral neural targets in
12. obesity. Br. J. Pharmacol. 2012, 166, 1537–1558.
13. Darcel N, Liou A, Tomé D, Raybould H. Activation of Vagal Afferents in the Rat
14. Duodenum by Protein Digests Requires PepT1. J. Nutr. 2005, 135, 1491–1495.
15. Berthoud H. Vagal and hormonal gut-brain communication: From satiation to
16. satisfaction. Neurogastroenterol. Motil. 2008, 20, 64–72.
17. Le Roux C, Batterham R, Aylwin S, Patterson M, Borg C. et al. Attenuated peptide YY
18. Release in obese subjects is associated with reduced satiety. Endocrinology. 2006, 147, 3–8.
19. Barja-Fernandez S, Leis R, Casanueva F, Seoane L. Drug development strategies for
20. The treatment of obesity: How to ensure efficacy, safety, and sustainable weight loss. Drug
21. Des. 30 Devel. Ther. 2014, 8, 2391–2400.
22. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubinska E, Roguski K, Borowiec M.
23. Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. Diabetes
24. Obes. Metab. 2000, 2, 99–103.
25. Lin H, Frassetto A, Kowalik, E, Nawrocki A, Lu M. et al. Butyrate and propionate
26. protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor
27. 3- independent mechanisms. PLoS ONE 2012, 7, e35240.
28. Portune K.J, Benítez-Páez A, Del Pulgar E, Cerrudo V, Sanz, Y. Gut microbiota, diet, and obesity-related disorders—The good, the bad, and the future challenges. Mol. Nutr. Food Res. 2017;(61):1600252.
29. Zuk, M. (2013). Paleofantasy: What evolution really tells us about sex, diet, and how
30. we live.
31. Dominique M, Breton J, Guérin C, Bole-Feysot C, Lambert G. et al. Effects of
32. macronutrients on the in vitro production of ClpB, a bacterial mimetic protein of-MSH and
33. its possible role in satiety signaling. Nutrients 2019, 11, 2115.
34. Food and Agriculture Organization; World Health Organization Expert Consultation.
35. Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk and Live Lactic Acid
36. Bacteria. Córdoba, Argentina: Food and Agriculture Organization of the United Nations
37. and World Health Organization. 2001. Available online:
38. ftp://ftp.fao.org/esn/food/probio_report_en.pdf (accessed on 8 February 2021).
39. Chang C, Lin T, Tsai Y, Wu T, Lai W, et al. Next Generation Probiotics in disease
40. amelioration. J. Food Drug Anal. 2019, 27, 615–622.
41. Shen W, Gaskins HR, McIntosh MK. Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. J Nutr Biochem. 2014;(25):270–80.
42. Delzenne N, Neyrinck A, Cani P. Modulation of the gut microbiota by nutrients with
43. prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic
44. syndrome. Microb Cell Fact. 2011, 10(Suppl 1):S10.
45. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. Obesity-
46. associated gut microbiota is enriched in Lactobacillus reuteri and depleted in
47. Bifidobacterium animalis and Methanobrevibacter smithii. Int J Obes. 2012, 36, 817–25.
48. Sharafedinov K, Plotnikova O, Alexeeva R, et al. Hypocaloric diet supplemented with
49. probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese
50. hypertensive patients a randomized double-blind placebocontrolled pilot study. Nutrition
51. Journal. 2013, 12, 138.
52. Jung S, Lee K, Kang J, et al., “Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on overweight
53. and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial,” Korean Journal of Family
54. Medicine. 2013, 34(2), 80-89.
55. Halkjaer S, Nilas L, Carlsen E, et al. Effects of probiotics (Vivomixx) in obese pregnant
56. women and their newborn: Study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 17, 491.
57. Szulíńska M, Łoniewski I, vanHemert S, Sobieska M, Bogdański P. Dose-dependent
58. effects of multispecies probiotic supplementation on the lipopolysaccharide (LPS) level and
59. cardiometabolic profile in obese postmenopausal women: a 12-week randomized clinical
60. trial. Nutrients, 2018, 10, 773.
61. Minami J, Kondo S, Yanagisawa N, et al., Oral

- administration of *Bifidobacterium breve*
62. B-3 modifies metabolic functions in adults with obese tendencies in a randomised
63. controlled trial. *Journal of Nutritional Science*, 2015. 4, e17.
64. 25. Stenman L, Lehtinen M, Meland N, et al. Probiotic with or without fiber controls body
65. fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults—randomized
66. controlled trial. *EBioMedicine*, 2016,13, 190–200.
67. 26. Madjd A, Taylor M, Mousavi N, et al. Comparison of the effect of daily consumption
68. of probiotic compared with low fat conventional yogurt on weight loss in healthy obese
69. women following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin.*
70. *Nutr.* 2016, 103(2), 323–329.
71. 27. De Lorenzo A, Costacurta M, Merra G, et al. Can psychobiotics intake modulate
72. psychological profile and body composition of women affected by normal weight obese
73. syndrome and obesity? A double blind randomized clinical trial. *Journal of Translational*
74. *Medicine*. 2017, 15(1), 135.
75. 28. Karbaschian Z, Mokhtari Z, Pazouki A, et al. Probiotic supplementation in morbid
76. obese patients undergoing one anastomosis gastric bypass-mini gastric bypass (OAGB-
77. MGB) surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Obesity*
78. *Surgery*. 2018, 28(9), 2874–2885.
79. 29. Pedret A, Valls R, Calderon-Perez R, et al. Effects of daily consumption of the
80. probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity
81. biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes*, 2019,
82. 43, 1863–1868.
83. 30. Sanchis-Chordá J, Gómez del Pulgar E, Carrasco-Luna J, Benitez-Paez A, Sanz Y, et al.
84. “*Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 supplementation improves inflammatory
85. status in insulin-resistant obese children, *European Journal of Nutrition*. 2018, 58.
86. 31. Park S, Bae J. Probiotics for weight loss: A systematic review and meta-analysis.
87. *Nutrition Research*, 2015, 35(7), 566–575.
88. 32. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on body weight and body-mass index: a
89. Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *International Journal*
90. *of Food Sciences and Nutrition*, 2016, 67(5), 571–580.
91. 33. Borgeraas H, Johnson L, Skattebu J, Hertel J, Hjelmæsæth J. Effects of probiotics on
92. body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or
93. obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity*
94. *Reviews vol.* 2018, 19(2), 219–232.