



PROBIÓTICOS

Sesión Medicina Interna 20.1.2020

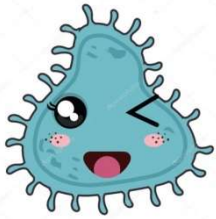
Sandra Diez Ruiz
Residente de Ap. Digestivo

ÍNDICE

- 1) DEFINICIONES
- 2) IMPORTANCIA
- 3) TIPOS
- 4) MECANISMO DE ACCIÓN
- 5) ADMINISTRACIÓN
- 6) SEGURIDAD
- 7) UTILIDAD
- 8) PROBIÓTICOS EN LAS E.DIGESTIVAS
- 9) CONCLUSIONES

DEFINICIONES ⁽¹⁾

PROBIÓTICOS



Microorganismos vivos que, al ser administrado en **cantidades adecuadas**, confieren un **beneficio** a la salud en el huésped.

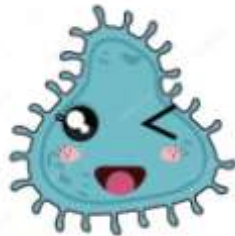
PROBADO EN ENSAYOS CLÍNICOS

PREBIÓTICOS



Un ingrediente fermentado selectivamente que da lugar a **cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota** gastrointestinal, confiriendo así **beneficios** a la salud del huésped.

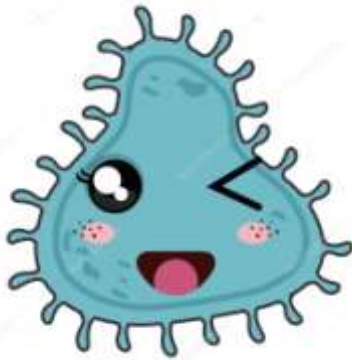
SIMBIÓTICOS



IMPORTANCIA

Importancia de la **alteración de la microbiota** en la fisiopatología de múltiples enfermedades.

Enf. Digestivas: Reservoiritis, Diarrea por Clostridium...



Correctamente identificado (Género, especie y cepa)

Características que le permitan llegar a foco de actuación.

Seguridad y tolerancia

No patógeno.

Beneficio demostrado en el huésped

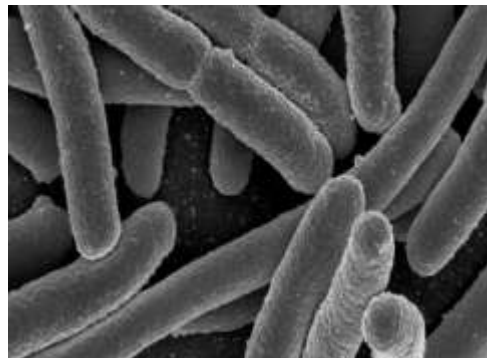
TIPOS

PRINCIPALES

- Cepas de bacterias pertenecientes a los géneros ***Bifidobacterium*** y ***Lactobacillus***.
- Cepas de bacterias pertenecientes a otros géneros como ***Enterococcus*** y ***Streptococcus***, y de especies como ***Escherichia coli*** y ***Bacillus cereus***.
- Levaduras no patógenas, principalmente ***Saccharomyces cerevisiae*** y ***Saccharomyces boulardii***.

Individuales

Compuestos con múltiples cepas. Ej: VSL #3



TIPOS

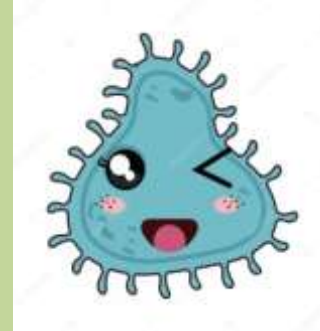
¡¡IMPORTANCIA DE LA CEPA!

Correctamente identificado (Género, especie y cepa)



***Escherichia coli* O157**

Cepa enterohemorrágica



***Escherichia coli* Nissle 1917**

Probiótico aislado en 1917

- Las cepas de probióticos se identifican según su **género, especie, subespecie** (si corresponde) y una **designación alfanumérica** que identifique una determinada cepa.
- Necesidad de vincular cepas específicas a beneficios específicos.

MECANISMO

(1)

- Dificultar el crecimiento/invasión de microorganismos patógenos.
- Reforzar la función de la barrera epitelial.
- Inmunomodulación.
- Modular la percepción del dolor.

Probióticos	
Beneficios inmunológicos	<ul style="list-style-type: none">● Activan a los macrófagos locales para que aumenten la presentación de antígenos a los linfocitos B y que aumenten la secreción de inmunoglobulina A (IgA) tanto a nivel local como sistémico● Modulan el perfil de citoquinas● Inducen tolerancia a antígenos alimentarios
Beneficios no inmunológicos	<ul style="list-style-type: none">● Digieren el alimento y compiten con los patógenos por nutrientes● Alteran el pH local para crear un ambiente local desfavorable para los patógenos● Producen bacteriocinas que inhiben los patógenos● Eliminan los radicales superóxidos● Estimulan la producción de mucina por parte del epitelio● Mejoran la función de la barrera intestinal● Compiten por la adherencia de los patógenos● Modifican las toxinas de los patógenos

Tabla 4 Mecanismos de interacción entre probióticos, prebióticos y huésped. La simbiosis entre microbiota y huésped puede optimizarse mediante intervenciones farmacológicas o nutricionales en el ecosistema microbiano intestinal utilizando probióticos o prebióticos

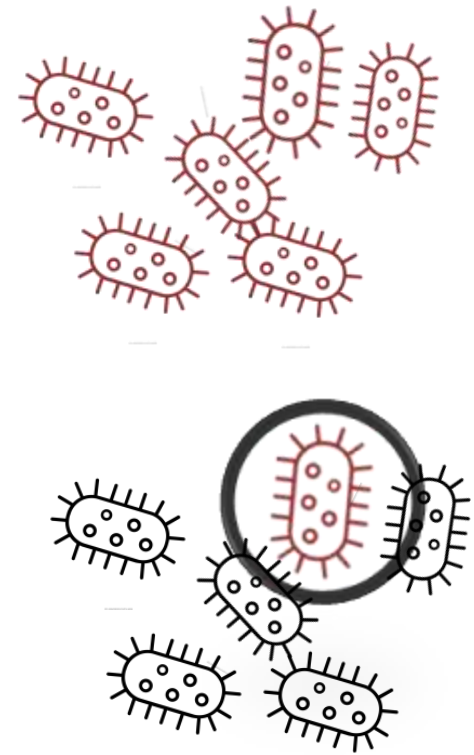
MECANISMO

A) Comunes: Mecanismo de acción comunes a múltiples cepas.

- Supresión del crecimiento/ impedir la invasión de microorganismo patógenos.
- Producción de ácidos grasos de cadena corta y de acidificación del medio.
- Regulación del tránsito gastrointestinal

B) Específicos: Presentes en cepas determinadas:

- Efectos inmunológicos.
- Efectos endocrinológicos.
- Producción de sustancias bioactivas.



ADMINISTRACIÓN

(1,12)

- **Especie diana:** Animales y humanos (adultos o niños).
- **Múltiples formas de presentación para consumo humano** (fórmulas infantiles, productos lácteos fermentados , como formulaciones farmacéuticas: comprimidos, sobres, cápsulas...).
- **Múltiples vías de administración:** oral, intravaginal, tópico, rectal...

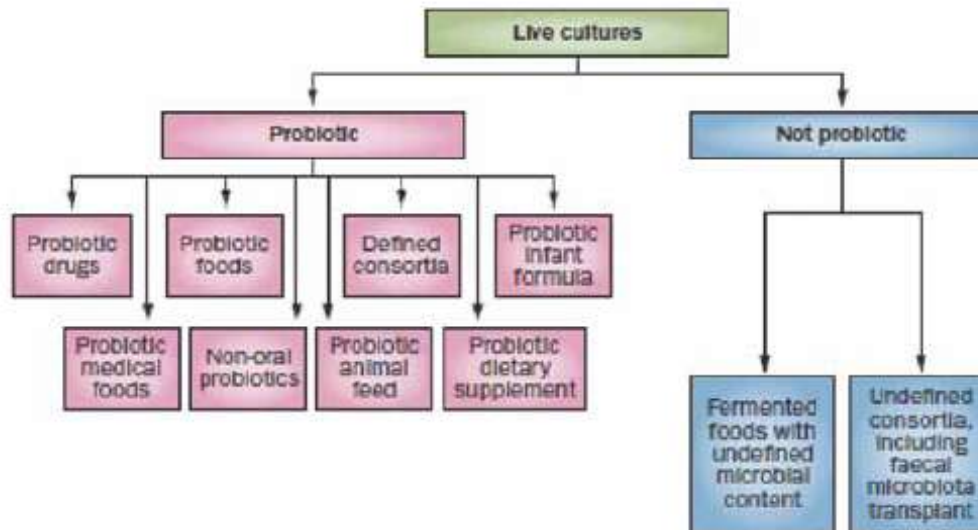


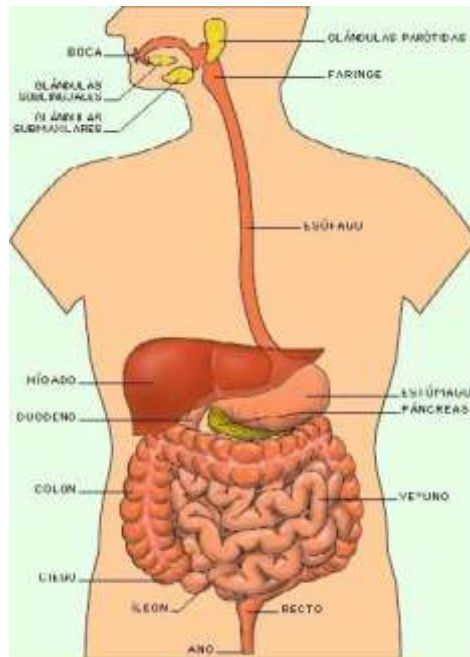
Figure 1. Product types that fall under the category of “probiotics.”

ADMINISTRACIÓN

(1,12)

- Dosis de administración

- Las dosis de administración de los probióticos varían mucho dependiendo de la vía de administración, la cepa y de la presentación.



Resistencia a ácido gástrico y a ácidos biliares.

- **No es posible recomendar una dosis general.**
- La dosificación suele basarse en estudios específicos para cada cepa específica.

SEGURIDAD

(5)

- Incremento importante en el empleo de probióticos en la práctica clínica
- Circunstancias diversas

¿ SON REALMENTE SEGUROS?

Casos clínicos aislados

TODOS CON PATOLOGÍA GRAVE DE BASE

Bacteriemia
Sepsis
Endocarditis

Lactobacillus rhamnosus
GG *Lactobacillus casei*

Bacteriemia
Sepsis
Colangitis

Bacillus subtilis

Sepsis fúngicas

Saccharomyces boulardii

Riesgo de infección por el consumo de probióticos = Infección por cepas comensales

Estudio PROPATRIO → Aumento de mortalidad en pacientes críticos con infusión de probióticos

Tabla 4 Criterios para evaluar el riesgo de sepsis por probióticos en la práctica clínica

Criterios mayores

Inmunodeficiencia severa incluyendo estados de desnutrición grave o cáncer
Neonatos prematuros

Criterios menores

Catéteres venosos centrales
Barrera epitelial intestinal incompetente (procesos diarreicos severos, inflamación intestinal)
Administración de probióticos por yeyunostomía
Administración concomitante de antibióticos de amplio espectro a los cuales los probióticos son resistentes (por ejemplo, muchos lactobacilos son naturalmente resistentes a la vancomicina)
Probióticos con capacidad de alta adhesión a la mucosa intestinal o patogenicidad conocida
Enfermedad valvular (únicamente para lactobacilos)

Modificada de Boyle et al.⁵⁹.

UTILIDAD

Múltiples patologías de múltiples especialidades.



PATOLOGÍAS DIGESTIVAS

LEYENDA



INDICADO



OBJETIVO



NO HAY
RECOMENDACIÓN



PROBIÓTICO/S
EMPLEADO



EFFECTOS BENEFICIOSOS,
PERO AÚN SIN INDICACIÓN



POBLACIÓN
DIANA

Los probióticos son planteados principalmente como tratamiento adyuvante.

Dosis muy variadas entre probióticos y patologías

PATOLOGÍAS DIGESTIVAS

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

A) COLITIS ULCEROSA (1,2)



- Inducción a la remisión.
- Mantenimiento de la remisión.



- VSL#3: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*; *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* y *S. thermophilus*.
- *Escherichia coli* Nissle 1917.



- Adultos y niños.



B) ENFERMEDAD DE CROHN (1,2)



- Mantenimiento de la remisión



- *S. boulardii* (+ 2 gramos de 5-ASA)



PATOLOGÍAS DIGESTIVAS

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

C) RESERVORITIS O POUCHITIS (1,2)



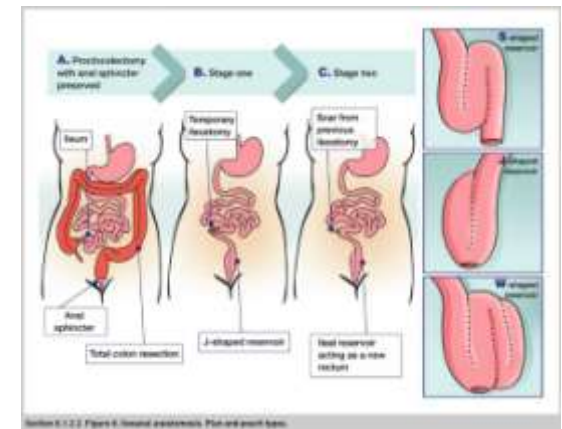
- Prevención y tratamiento de reservoritis aguda.
- Prevención de recaídas de reservoritis crónica



- VSL#3: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*; *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* y *S. thermophilus*. 2-9 meses
- Ecologic 825: (*B. Bifidum*, *B. Lactis*, *L. Acidophilus*, *L casei*, *L plantarum*...) 8 SEMANAS



- Pacientes CU portadores de reservorio.



PATOLOGÍAS DIGESTIVAS

Enfermedades que cursan con diarrea

A) DIARREA AGUDA INFECCIOSA

Mayor eficacia en DAI vírica vs bacteriana.



- Reducción de la duración (1-2 días)
- Reducción de la gravedad de la diarrea.



- Múltiples cepas: *Lactobacillus GG* y *S. boulardii* CNCM I-745.
 - *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (NIÑOS).
 - *Lactobacillus paracasei* B 21060 (ADULTOS).



- Niños: Duración del tratamiento \geq 5 días.
- Adultos: No duración establecida



- Niños: clara evidencia.
- Adultos: menor evidencia.



PATOLOGÍAS DIGESTIVAS

Enfermedades que cursan con diarrea

B) DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS (DAA)



- Prevención de la aparición de DAA en pacientes con tratamiento antibiótico activo (tratamiento adyuvante).



- *Lactobacillus rhamnosus* y *S. boulardii*.
- **NO** el Yogur con *Lactobacillus casei* DN114, *L. bulgaricus*, y *Streptococcus thermophilus*.



- Niños.
- Adultos. **NO** en ancianos.




PATOLOGÍAS DIGESTIVAS

Enfermedades que cursan con diarrea

C) DIARREA POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

(1,2,10,13)

 - Prevención de la aparición de

- MA 2016
- MA 2017



↓ 60% de incidencia de
DAC

en

cos,

285




- Adultos y niños.



D) DIARREA DEL VIAJERO

(1,2,7,14)

 - Prevención de la diarrea del viajero
(80% bacterianas, E. Coli)



- *S. boulardii*
- *Lactobacillus*



- Adultos



PATOLOGÍAS DIGESTIVAS

ESTREÑIMIENTO (1,2)



- Mejoría en la frecuencia y la consistencia de las deposiciones.



- Múltiples



- Adultos y ancianos con estreñimiento crónico

SINDROME DEL INTESTINO IRRITABLE (1,2,11,15)



- Mejoría de los síntomas y de la calidad de vida.



- Múltiples

- *Bifidobacterium infantis* 35624



- Adultos.

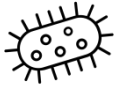


PATOLOGÍAS DIGESTIVAS

INFECCIÓN POR H. PYLORI (1,2,10,16,17)



- Beneficio en la erradicación.
- Disminución de efectos secundarios de ABT.

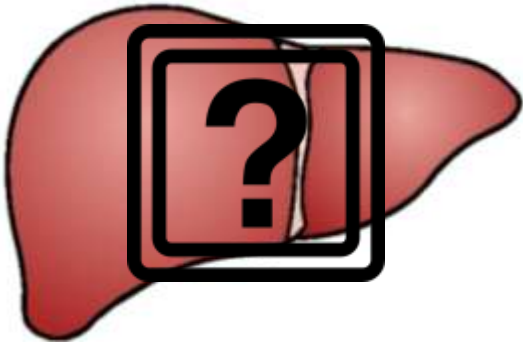


- Múltiples especies en la literatura
 - *Lactobacillus reuteri*
 - *S. boulardii*
 - *Bifidobacterium*.



MA 2019 → *S. Boulardii* efectivo en ambos objetivos.

PATOLOGÍAS DIGESTIVAS (1,8)



- Esteatosis hepática no alcohólica
- Encefalopatía hepática mínima
- Trasplante hepático (prevención de infecciones postoperatorias)



- Pancreatitis aguda grave.

2005 → Simbióticos disminuían riesgo de necrosis infectada/absceso.
2008 → Infusión de probióticos aumenta la mortalidad en PAG.

Tabla 2 Ejemplos de marcas comerciales y fabricantes de probióticos

Cepa	Nombre de marca comercial	Fabricante
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/ Dannon
<i>Bifidobacterium animalis</i> spp. <i>lactis</i> Bb-12		Chr. Hansen
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter y Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB 5F 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, Dan Active	Danone/ Dannon
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Arla Foods
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Nestlé
<i>Lactococcus lactis</i> L1A		Norrmejerier
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	Good Belly, ProViva	Next Foods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730	Retueri Protectis	Bio Gaia Biologics
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Lactobacillus reuteri Gastrus	
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 6475	Vifit y otros	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Verum	Norrmejerier
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21		
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardii) lio	Diar Safe, Ultralevure y otros	WrenLaboratories, Biocodex y otros
Mezcla: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 y <i>Lactobacillus casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
Mezcla: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 y <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	Fem Dophilus	Chr. Hansen
Mezcla: VSL#3 (combinación de una cepa de <i>Streptococcus thermophilus</i> , 4 <i>Lactobacillus</i> spp. y 3 cepas de <i>Bifidobacterium</i> spp)	VSL#3 Vivomix	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc. (en España lo comercializa Grifols)
Mezcla: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 y <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20		
Mezcla: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	A'Biotica y otros	Institut Rosell
Mezcla: <i>Bacillus clausii</i> cepas O/C, NR, SIN y T	Enterogermina	Sanofi-Aventis
Mezcla: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> + <i>Bifidobacterium longum</i> + <i>Pediococcus pentosaceus</i>	Sanogermina Flora Niños	Sanofi-Aventis AB-BIOTICS, SA

CONCLUSIONES

Los probióticos son una vía terapéutica en desarrollo que ha demostrado beneficios claros en determinadas patologías.

- Limitación en la literatura:
 - Estudios pequeños, heterogéneos.
 - Múltiples cepas analizadas.
 - Resultados contradictorios en la mayoría de las patologías.
 - Necesidad de más estudios .
- Actualmente el tratamiento probiótico **NO** sustituye ningún tratamiento de primera línea de las patologías comentadas.

CONCLUSIONES

Patologías con indicación y beneficio apoyado por la literatura

- RESERVORITIS
- DIARREA AGUDA INFECCIOSA
- DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

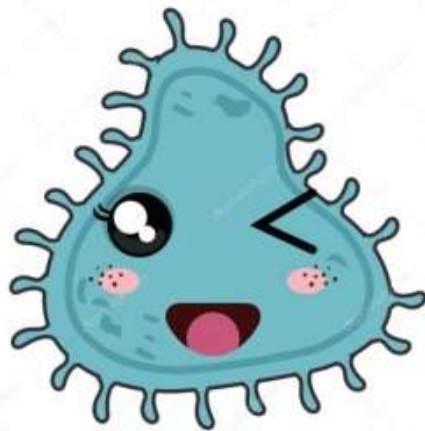
- DIARREA ASOCIADA A C.DIFFICILE
- INFECCIÓN POR EL H.PYLORI

Probióticos recomendados en estas patologías:

- RESERVORITIS: Lactobacillus + Bifidobacterium
- DIARREA AGUDA INFECCIOSA y DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS: Lactobacillus GG y Saccaromices Boulardii.



Muchas
GRACIAS



BIBLIOGRAFÍA

- 1) Guía mundial de la WGO. Probióticos y prebióticos. WGO. 2017
- 2) Sebastian J.J. Revisión del papel de los probióticos en la patología gastrointestinal del adulto. *Gastroenterol Hepatol*. 2017
- 3) UpToDate
- 4) McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5:97-105. Malfetheriner P, et al. *Gut* 2017;66:6–30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
- 5) Olveira G.,González-Moleroa I., Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(9):482---494
- 6) Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016 Feb 22;9:27–37.
- 7) Brenner DM, et al. Bifidobacterium infantis 35624: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord*. 2009. PMID 19367213
- 8) WGO Handbook on Gut Microbes. World Digestive Health DayWDHD May 29, 2014
- 9) Brenner DM, et al. Bifidobacterium infantis 35624: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord*. 2009. PMID 19367213
- 10) WGO Handbook on Gut Microbes. World Digestive Health DayWDHD May 29, 2014
- 11) Hernanz N. , Martín-de Argila C., Albillos A. ¿SON ÚTILES LOS PROBIÓTICOS EN LAS ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES? *Revista Castellana de Gastroenterología* 2018; 34(2): 48-54.
- 12) Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 19;12:CD006095. doi: 10.1002/14651858.

BIBLIOGRAFÍA

- 13) Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One*. 2012;7(4):e34938. doi: 10.1371/journal.pone.0034938
- 14) Yuan F, Ni H, Asche CV, Kim M, Walayat S, Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017 Jul;33(7):1191-1197. doi:10.1080/03007995.2017.1292230. Epub 2017 Mar 7.
- 15) Chang YW¹, Park YM¹, Oh CH¹, Oh SJ¹, Cho JH², Kim JW¹, Jang JY¹. Effects of probiotics or broccoli supplementation on *Helicobacter pylori* eradication with standard clarithromycin-based triple therapy. *Korean J Intern Med*. 2019 Dec 12. doi: 10.3904/kjim.2019.139.
- 16) Malfertheiner P¹, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288. Epub 2016 Oct 5
- 17) Zhou BG¹, Chen LX², Li B³, Wan LY¹, Ai YW¹. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2019 Oct;24(5):e12651. doi: 10.1111/hel.12651. Epub 2019 Aug 14.