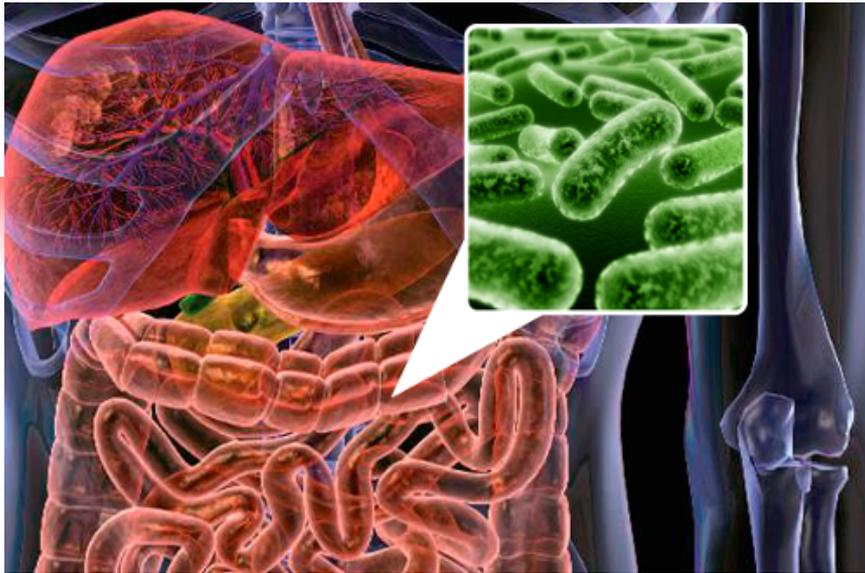


Microbioma Humano, en la salud y la enfermedad



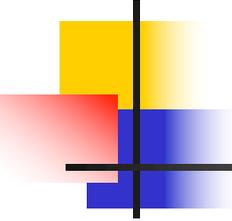
Dr. Ángel García Ticas
Gastroenterólogo Pediatra

**XXXVII CONGRESO NACIONAL
DE MEDICINA INTERNA
VI CONGRESO INTERNACIONAL
DE MEDICINA CLÍNICA**

**EXPANDIENDO EL ROL
DEL INTERNISTA**

**4, 5 y 6 DE JULIO 2019
HOTEL CROWNE PLAZA**





conflictos de interés

- Declaro no tener ningún potencial conflicto de interés, que puedan introducir algún sesgo en el contenido de esta presentación.

■ Dr. Angel Gustavo García Ticas

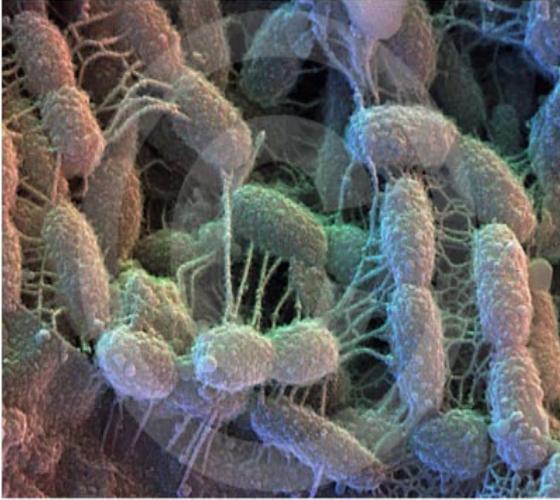
Louis Pasteur



1885

“ por varios años, durante discusiones con jóvenes científicos en mi laboratorio, planteé mi interés en alimentar desde el nacimiento a jóvenes animales (conejos, cobayos, perros o gallinas) con productos nutritivos puros tratados artificialmente para quitar en forma total los microorganismos comunes. Sospecho, sin poder afirmar nada, que, de poder realizar este estudio, y antes esas condiciones, la vida sería imposible.”

Bacterias



- Las Bacterias han estado en la tierra por más de 3,5 billones de años.
- El oxígeno libre de la atmósfera se asume que fue producido por fósiles de cianobacterias en los primeros años de la tierra. Sugiriendo que la fotosíntesis y la respiración aeróbica son procesos derivados de la bioquímica microbiana.
- Sus distintas contribuciones afectan cada aspecto de la vida desde las infecciones bacterianas hasta los mas básicos elementos relacionados con los ciclos vitales.
- **Tomando el impacto global de los microbios en consideración las presunciones de Pasteur no fueron tan desacertadas.**

MICROBIOTA HUMANA NORMAL



Microbiota intestinal: un órgano?, segundo cerebro?



FLORA INTESTINAL

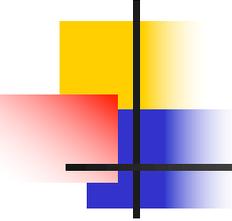
DOS FUNCIONES EN
QUE LAS
BACTERIAS TIENEN
UN PAPEL
PROTAGONICO

NUTRICIÓN

EQUILIBRIO
INMUNOLOGICO



Funciones de la Microbiota Intestinal



- Efecto de barrera
- Inmunocompetencia y tolerancia
- Síntesis
- Función trófica y Metabólica
- Metabolismo de medicamentos
- Condicionamiento del comportamiento

Colonización

$<10^3$ UFC/mL

10^2-10^9 UFC/mL

10^4-10^{12} UFC/mL

Bacteria mas abundante

Lactobacilli

Enterococci
Lactobacilli

Enterobacteria
Enterococcus faecalis
Bacteroides
Bifidobacterium
Eubacterium
Peptococcus
Peptostreptococcus
Ruminococcus
Clostridia
Lactobacilli

Esófago

Órgano

Estómago

Duodeno

Yeyuno

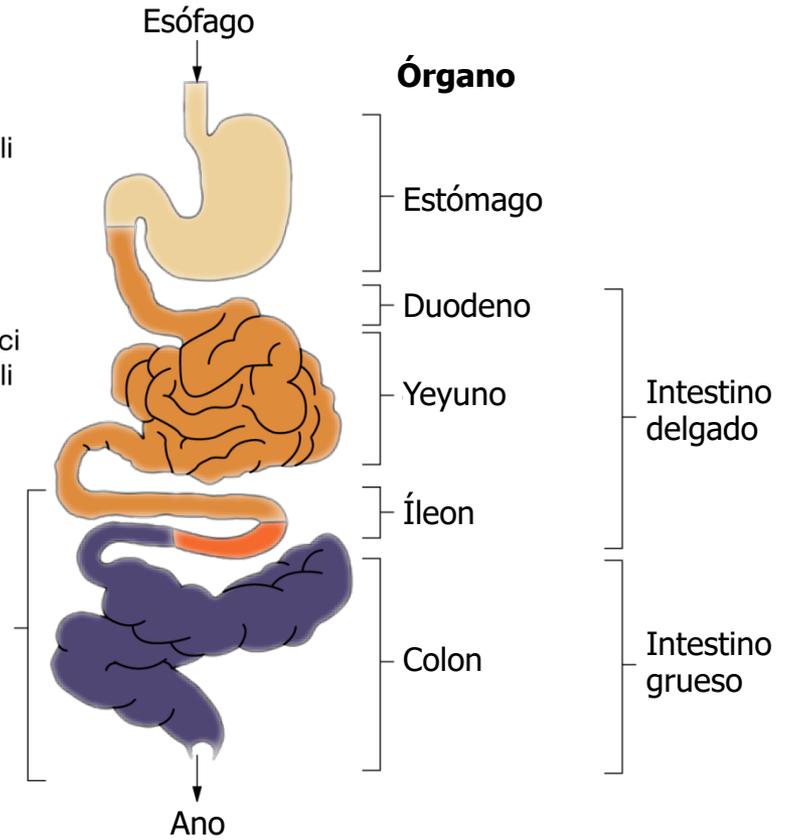
Íleon

Colon

Intestino delgado

Intestino grueso

Ano

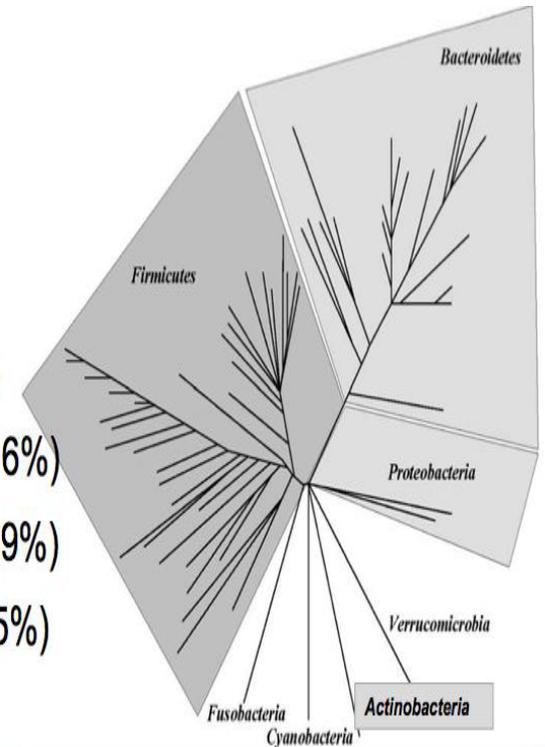


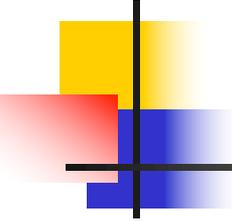
ecología de la microbiota intestinal

Diversos estudios han demostrado que cada individuo tiene una única y relativamente estable microbiota intestinal, conformada principalmente por *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y otras minorías como *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*

Is there a core microbiome?

- Firmicutes (65%)
- Bacteroidetes (16%)
- Proteobacteria (9%)
- Actinobacteria (5%)





Microbiota intestinal

- La microbiota se constituye a través de diferentes filos bacterianos.
 - 90% Firmicutes y Bacteroidetes
 - 10% restante a Actinobacterias y Proteobacterias
 - Esta proporción varía a lo largo de los años por diversos factores
 - Genero
 - Edad gestacional
 - Dieta
 - Via de nacimiento
 - Uso de antibióticos
 - Uso de probióticos
 - Metodos invasivos en neonatos
 - Desarrollo del sistema inmune
 - Anatomia del tracto gastrointestinal

Colonización



Determinado por el tipo de alimentación del infante
Leche materna o fórmula.
Duración de la lactancia
y el destete.



Otros factores:

- Microbiota del tracto genital femenino.
- Parto Vaginal o Cesárea.
- Condiciones sanitarias.
- Tipo de alimentación.



Factores determinantes de la flora intestinal

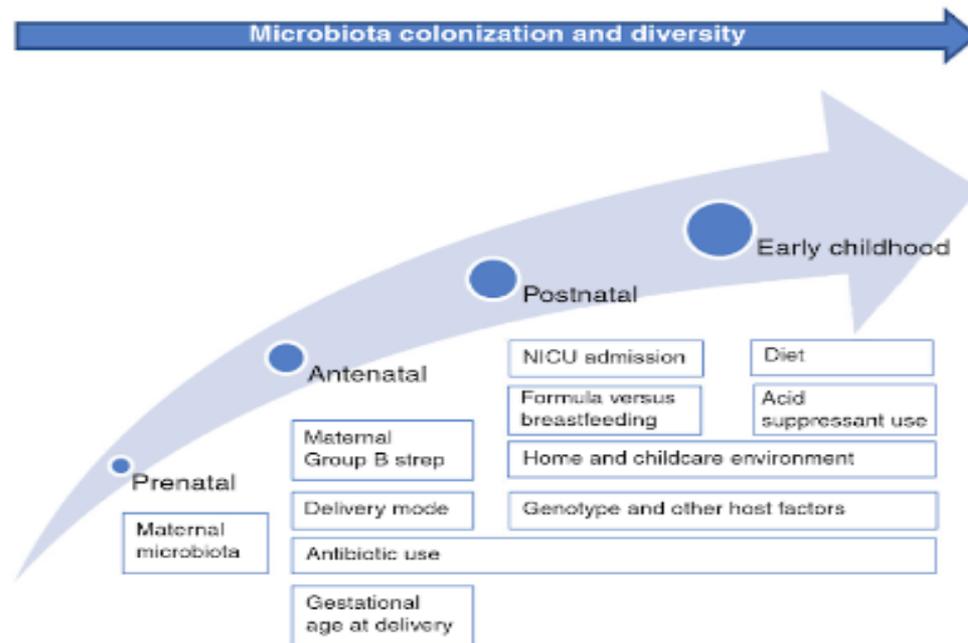
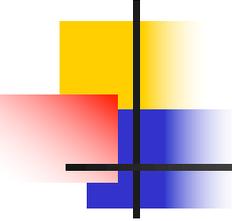


FIGURE 3.2 Influential factors on gut microbiota colonization in early life.



Microbiota intestinal

- La microbiota se establece en los primeros 1000 días de vida, es decir desde el momento de la concepción, hasta los primeros dos años.
- Hasta hace poco se pensaba que los niños nacían estériles y que su microbiota se iba conformando desde el momento de nacer.
- Hoy se sabe que gracias a las células dendríticas, la mucosa del bebé se empieza a colonizar IN UTERO, a través de la placenta.
- La microbiota del recién nacido varía de acuerdo a la salud de la mamá.
- También está determinada por la edad, situación geográfica, dieta, enfermedades, antibióticos y medicamentos como inhibidores de bomba.

■ Vangay, P, Ward T, Gerber, et al Antibiotics, Pediatric Disbiosis, an disease Cell. Host and Microbe 2015; 17: 553-64

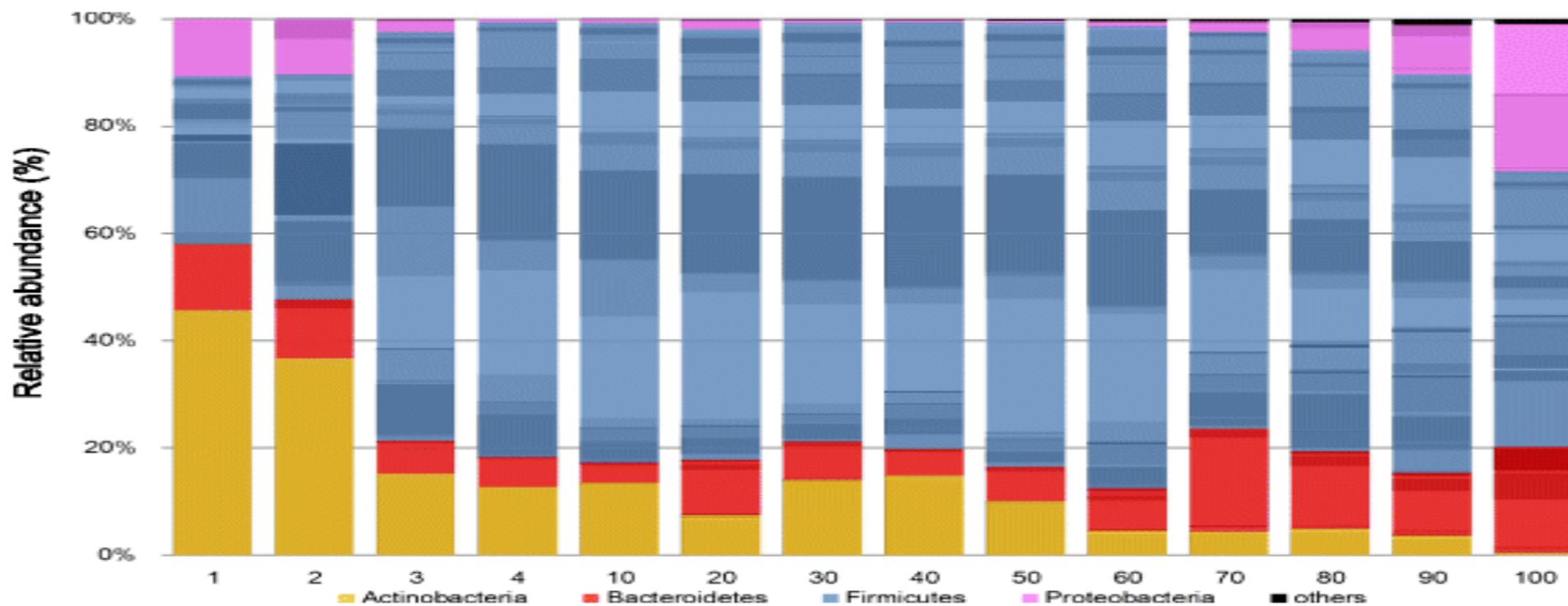
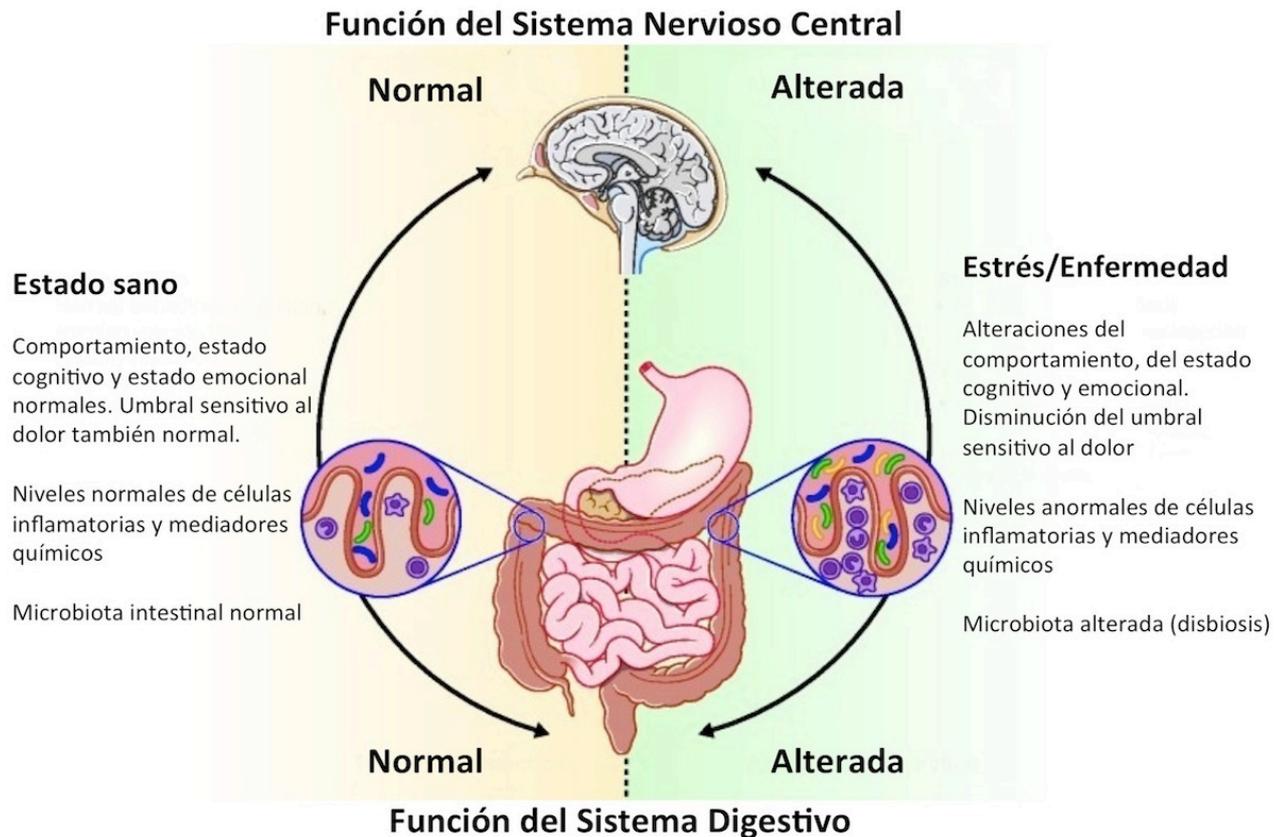


Fig. 2
 Age-related sequential changes in gut microbiota composition. Overview of phylum/genus composition. Orange, Actinobacteria; Blue, Firmicutes; Red, Bacteroidetes; Pink, Proteobacteria; Black, sum of other phyla. Each component of the cumulative bar chart indicates a genus. Each number indicates a group as shown in Table 1

Microbioma Humano y eje intestino-cerebro



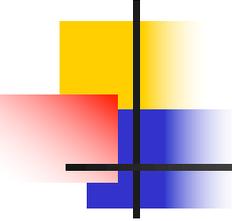
Alteraciones en la organización y función de la microbiota intestinal



SII

DAC

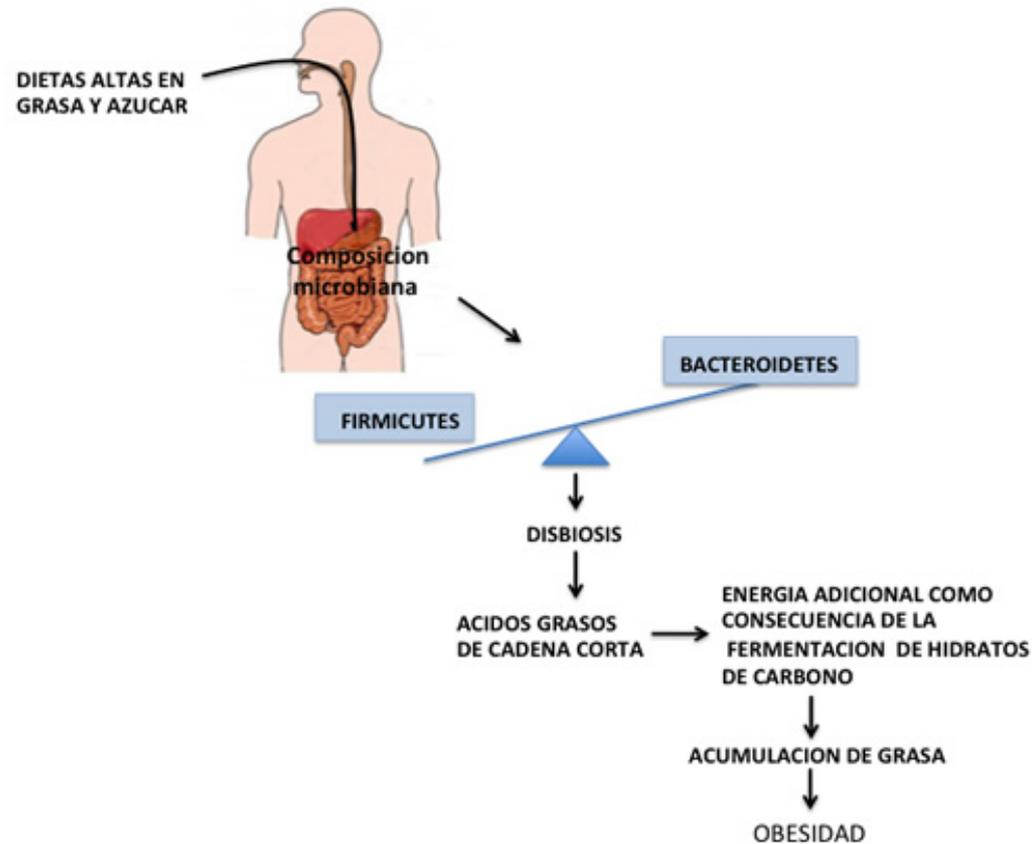
Mayer, E. A., Savidge, T. & Shulman, R. J. Brain–gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 146, 1500–1512 (2014).
Simren, M. *et al.* Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 62, 159–176 (2013).



disbiosis

- Disbiosis Cambios en la configuración estructural y/o funcional de la microbiota intestinal que producen alteraciones en la homeostasis del huésped, favoreciendo la susceptibilidad a ciertas enfermedades.
- Gordon JI. Science 2012; 336(6086):1251-3.

Obesidad y microbiota intestinal





The American Journal of CLINICAL NUTRITION

Official Journal of The American Society
for Clinical Nutrition, Inc



© 2016 American Society for Nutrition



Alterations in human milk leptin and insulin are associated with early changes in the infant intestinal microbiome^{1,2}

Dominick J Lemas^{3,13,14}, Bridget E Young^{4,13}, Peter R Baker II⁵,
Angela C Tomczik³, Taylor K Soderborg³, Teri L Hernandez^{6,8},
Becky A de la Houssaye³, Charles E Robertson⁷, Michael C Rudolph⁶, Diana Ir⁷,
Zachary W Patinkin⁴, Nancy F Krebs⁴, Stephanie A Santorico^{9,11}, Tiffany Weir¹²,
Linda A Barbour^{6,10}, Daniel N Frank⁷, and Jacob E Friedman^{3,6,*}

 Author Affiliations

 Author Notes

↵* To whom correspondence should be addressed. E-mail:
jed.friedman@ucdenver.edu.

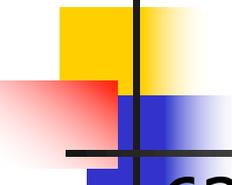
Abstract

Background: Increased maternal body mass index (BMI) is a robust risk factor for later pediatric obesity. Accumulating evidence suggests that human milk (HM) may attenuate the transfer of obesity from mother to offspring, potentially through its effects on early development of the infant microbiome.

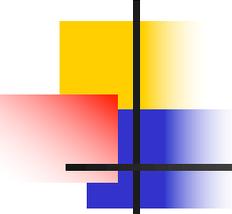
Diarrea en niños

- Tercera causa de muertes en menores de 5 años
- Virus es la principal causa (70%) (rotavirus, norovirus, adenovirus)
- La morbi-mortalidad está determinado por el nivel socioeconómico, cultural y cercanía de centros asistenciales

Cochrane Metanalysis



- 63 estudios; 8014 participantes. 56 estudios reclutados lactantes y preescolares.
- Se redujo:
 - Duracion de la diarrea
 - Promedio de diferencia 24.76 hours
 - Duracion de la diarrea ≥ 4 dias (risk ratio 0.41; 0.32 to 0.53)
 - Frecuencia de evacuaciones en 2 dias



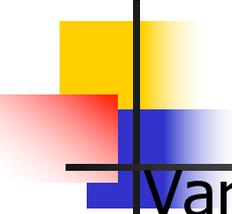
Los probióticos son eficaces en la
prevención primaria y secundaria de la
gastroenteritis y su tratamiento.
Constituyen un rol complementario en el
tratamiento

CURRENT OPINION IN GASTROENTEROLOGY

PROBIOTICS AS PREVENTION AND TREATMENT FOR DIARRHEA

ALFREDO GUARINO; ANDREA LO VECCHIO; ROBERTO BERNI CANANI

| DISCLOSURES CURR OPIN GASTROENTEROL. 2009;25(1):18-23.



Varios meta-análisis confirman que los probióticos disminuyen la duración y la severidad de la diarrea infecciosa aguda, sugiriendo que son seguros y eficaces.

La evidencia es mas solida en relación a las gastroenteritis virales que con las bacterianas o parasitarias

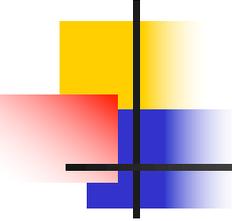
2014, vol. 7, nº 4



Probióticos y prebióticos en edad pediátrica: de la evidencia a la práctica clínica

Autores: Panisello Royo JM¹

¹ *Pediatra Atención Primaria. Fundación para el Fomento de la Salud, FUFOSA. IGUALADA. Barcelona (España).*



Diarrea Asociada a antibióticos

DIARREA ASOCIADA A ANTIBIOTICOS (DAA)

-Se desarrolla durante el tratamiento con antibióticos o dentro de las siguientes 8 semanas posteriores

-*Clostridium difficile* 20%,

-Otros gérmenes *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella oxytoca*

-Otros mecanismos no especificados

JPGN 2011;52: 60–64)

Frecuencia por antibiótico varía

Ampicilina
5 to 10%

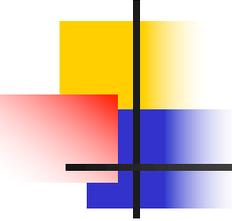
Amoxicilina
+clavulanato
10 to 25 %

Clostridium difficile

- 10 to 20 por ciento de DAA
- La mayoría de los casos de colitis asociados a terapia antibiótica

Cefixima
15 to 20

Otros°
2 to 5%



Manejo de DAA

- Administración de microorganismos comensales (probióticos) es necesario para restaurar la microflora a una que refleje la flora normal antes de la terapia antibiótica.
- Con respecto a DAA, los probióticos han mostrado ser útiles como régimen profiláctico, y potencialmente pueden ser utilizados para aliviar los síntomas una vez la diarrea inducida por antibióticos ha ocurrido.



[Applied Microbiology and Biotechnology](#)

July 2014, Volume 98, [Issue 13](#), pp 6051–6060 | [Cite as](#)

Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B *Streptococcus* on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-*Streptococcus* activity of *Bifidobacterium* strains

Authors

[Authors and affiliations](#)

Irene Aloisio, Giuseppe Mazzola, Luigi Tommaso Corvaglia, Giacomo Tonti, Giacomo Faldella, Bruno Biavati,

Diana Di Gioia 

 [Compartiendo cap](#)

- Estudio que habla del impacto del uso de antibióticos intraparto, se consideró el tipo de parto y la alimentación.
- 40% de RN reciben antibióticos profilácticos.
- La amoxicilina pos natal produce resistencia a la amoxicilina, sepsis tardía por E coli, asma, alergia y obesidad.
- Reducción de la diversidad, y alteración taxonómica persistente hasta por 8 semanas
- Disminución de las bifidobacterias por 7 días después de antibióticos profilácticos intraparto.
- Los cambios en los niños se mantuvieron hasta el primer año de vida, y por más tiempo en los que fueron cesárea o que no recibieron lactancia materna exclusiva

To read this article in full, please review your options for gaining access at the bottom of the page.

Intestinal Microbiota Development in Preterm Neonates



 The picture can't be displayed.

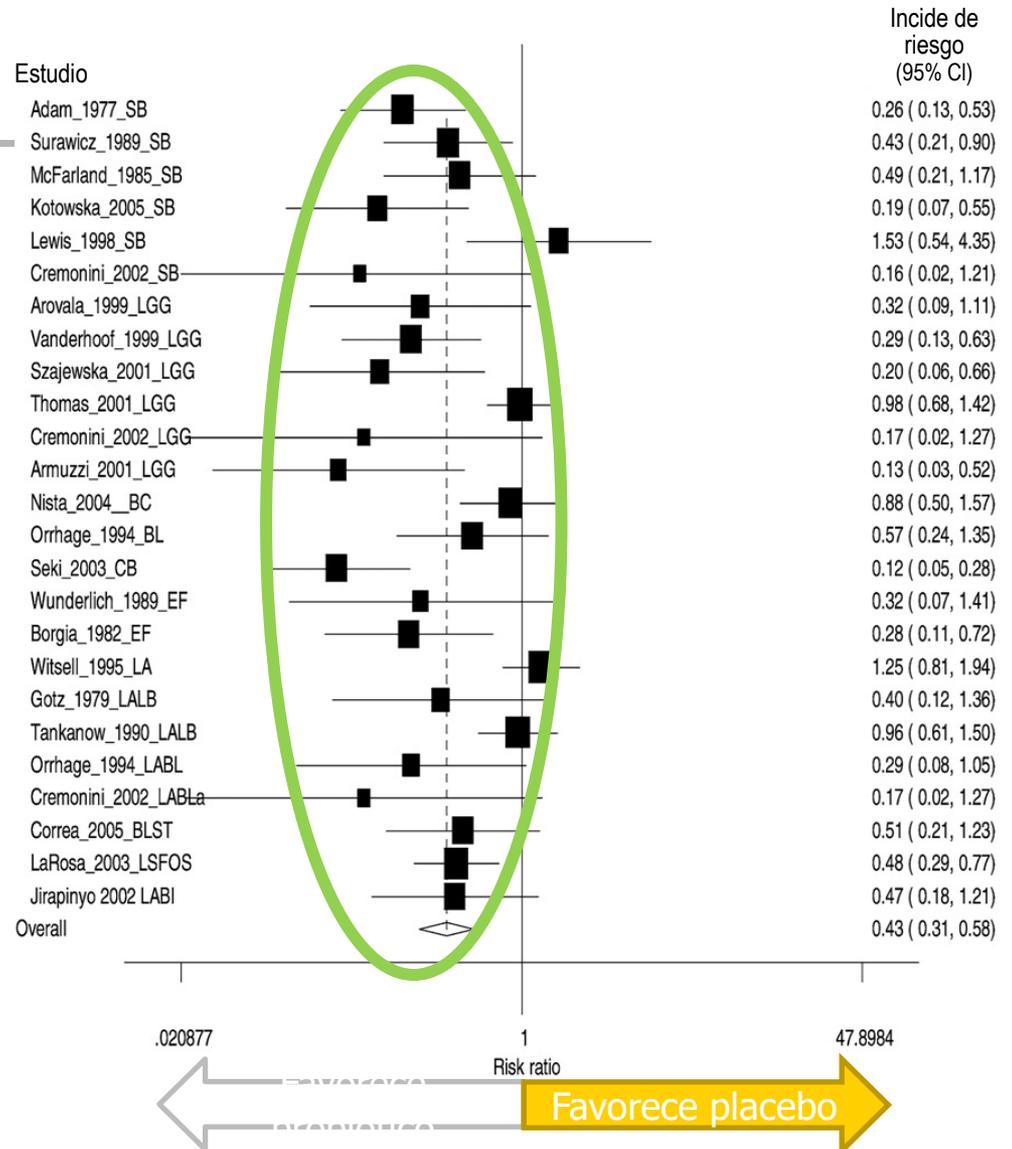
Meta análisis de prevención de

DAA

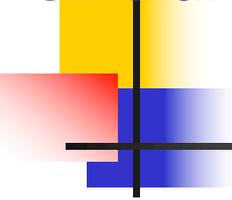
25 estudios

2810 pacientes

- La mayoría de los estudios demostraron reducción significativa de DAA en el grupo tratado con probióticos.
- El uso de dosis altas de probióticos (1×10^{10}) se asoció con eficacia significativa en prevención de DAA.



Meta-analysis de todos los probioticos estudiados en diarrea asociada a antibioticos



- Toda la evidencia sugiere que los probioticos esta asociados a la disminucion de la diarrea por antibioticos.

Probiotics for the prevention of antibiotic-associated

Results: Sixteen trials met the criteria for inclusion in this review. Four studies were of good quality, 5 were of fair quality, and 7 were of poor quality. Pooled analyses revealed significant reductions in the risks of AAD (RR 0.61, 95% CI 0.47 to 0.79) and CDI (RR 0.37, 95% CI 0.22 to 0.61) among patients randomly assigned to co-administration of probiotics. The number needed to treat for benefit was 11 (95% CI 8 to 20) for AAD and 14 (95% CI 9 to 50) for CDI. With subgroup analysis, significant reductions in rates of both AAD and CDI were retained in the subgroups of good-quality trials, the trials assessing a primarily *Lactobacillus*-based probiotic formulation, and the trials for which the follow-up period was less than 4 weeks.

Interpretation: Probiotics used concurrently with antibiotics reduce the risk of AAD and CDI.

Pediatrics. 2015 Apr;135(4):617-26. doi: 10.1542/peds.2014-3407.

Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life.

Saari A¹, Virta LJ², Sankilampi U³, Dunkel L⁴, Saxen H⁵.

⊕ Author information

Abstract

OBJECTIVE: Antibiotics have direct effects on the human intestinal microbiota, particularly in infancy. Antibacterial agents promote growth in farm animals by unknown mechanisms, but little is known about their effects on human weight gain. Our aim was to evaluate the impact of antibiotic exposure during infancy on weight and height in healthy Finnish children.

METHODS: The population-based cohort comprised 6114 healthy boys and 5948 healthy girls having primary care weight and height measurements and drug purchase data from birth to 24 months. BMI and height, expressed as z-scores at the median age of 24 months (interquartile range 24 to 26 months), were compared between children exposed and unexposed to antibiotics using analysis of covariance with perinatal factors as covariates.

RESULTS: Exposed children were on average heavier than unexposed children (adjusted BMI-for-age z-score difference in boys 0.13 SD [95% confidence interval 0.07 to 0.19, $P < .001$] and in girls 0.07 SD [0.01 to 0.13, $P < .05$]). The effect was most pronounced after exposure to macrolides before 6 months of age (boys 0.28 [0.11 to 0.46]; girls 0.23 [0.04 to 0.42]) or >1 exposure (boys 0.20 [0.10 to 0.30]; girls 0.13 [0.03 to 0.22]).

CONCLUSIONS: Antibiotic exposure before 6 months of age, or repeatedly during infancy, was associated with increased body mass in healthy children. Such effects may play a role in the worldwide childhood obesity epidemic and highlight the importance of judicious use of antibiotics during infancy, favoring narrow-spectrum antibiotics.

Porqué probióticos en estreñimiento?



- Estimula el transito intestinal
 - Transito colonico mas corto:
 - En mujer saludable
Marteau P, et al. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:587-93

- Estimula motilidad
 - L rhamnosus y B lactis mas insulina estimula la motilidad del intestino delgado
Lesniewska V, et al. Exp Physiol. 2006;91:229-372

Probiotics in Constipation



- Five RCTs: 377 subjects
 - Adults, three RCTs, $n = 266$
 - Children, two RCTs, $n = 111$
- Results:
 - Adults, favorable effects with:
 - *Bifidobacterium lactis* DN-173 010
 - *Lactobacillus casei* Shirota
 - *Escherichia coli* Nissle 1917
 - on defecation frequency and stool consistency
 - Children, beneficial effects:
 - *L. casei rhamnosus* Lcr35
 - not with *L. rhamnosus* GG

Brain Behav Immun. 2015 Aug;48:258-64. doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.003. Epub 2015 Apr 7.

A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood.

Steenbergen L¹, Sellaro R², van Hemert S³, Bosch JA⁴, Colzato LS⁵.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Recent insights into the role of the human microbiota in cognitive and affective functioning have led to the hypothesis that probiotic supplementation may act as an adjuvant strategy to ameliorate or prevent depression.

OBJECTIVE: Heightened cognitive reactivity to normal, transient changes in sad mood is an established marker of vulnerability to depression and is considered an important target for interventions. The present study aimed to test if a multispecies probiotic containing *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, and *Lactococcus lactis* (W19 and W58) may reduce cognitive reactivity in non-depressed individuals.

DESIGN: In a triple-blind, placebo-controlled, randomized, pre- and post-intervention assessment design, 20 healthy participants without current mood disorder received a 4-week probiotic food-supplement intervention with the multispecies probiotics, while 20 control participants received an inert placebo for the same period. In the pre- and post-intervention assessment, cognitive reactivity to sad mood was assessed using the revised Leiden index of depression sensitivity scale.

RESULTS: Compared to participants who received the placebo intervention, participants who received the 4-week multispecies probiotics intervention showed a significantly reduced overall cognitive reactivity to sad mood, which was largely accounted for by reduced rumination and aggressive thoughts.

CONCLUSION: These results provide the first evidence that the intake of probiotics may help reduce negative thoughts associated with sad mood. Probiotics supplementation warrants further research as a potential preventive strategy for depression.

World Gastroenterology Organisation Global Guidelines

Probiotics and prebiotics

February 2017



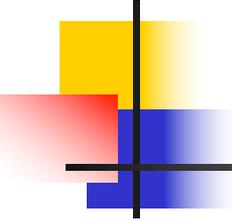
PEDIATRIC Disorder, action	Probiotic strain, prebiotic, synbiotic	Recommended dose	Evidence level*	Refs.	Comments
Treatment of acute gastroenteritis	LGG	$\geq 10^{10}$ CFU/day (typically 3–7 days)	1	[72,73]	ESPGHAN/ESPID recommendations 2014; ESPGHAN Working Group on Probiotics. Meta-analysis of RCTs
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	250–750 mg/day (typically 3–7 days)	1	[72,74]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10^8 to 4×10^8 CFU (typically 3–7 days)	2	[72,73,75,76]	
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		3	[72]	ESPGHAN/ESPID: insufficient evidence to make a recommendation (methodological issues)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10×10^9 CFU	3	[72,77]	ESPGHAN/ESPID: Insufficient evidence to make a recommendation (no strain specification)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>Bifidobacterium bifidum</i>	3×10^9 CFU, for 3 days	3	[72,78]	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>Bifidobacterium infantis</i>	3×10^9 CFU of each organism for 4 days	3	[72,79]	
	<i>Lactobacillus acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3	1.2×10^{10} CFU twice daily, for 3 days—effect only in RV diarrhea	2	[72,80]	
	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 and <i>L. rhamnosus</i> R0011		2	[72,81]	ESPGHAN/ESPID: Insufficient evidence to make a recommendation (only one RCT available)
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> (strains LMG-P17350, LMG-P 17349, LMG-P 17303, and LMG-P 17300)	10^9 CFU, 10^9 CFU, 10^9 CFU, and 3×10^9 CFU	2	[72,82]		

PEDIATRIC Disorder, action	Probiotic strain, prebiotic, synbiotic	Recommended dose	Evidence level*	Refs.	Comments
	<i>Bacillus mesentericus</i> and <i>Clostridium butyricum</i> and <i>Enterococcus faecalis</i>	1.1×10^7 CFU) & <i>Clostridium butyricum</i> (2.0×10^7 CFU) and <i>Enterococcus faecalis</i> (3.17×10^8 CFU)	3	[72,83]	ESPGHAN/ESPID: Insufficient evidence to make a recommendation (only one RCT available and no strain identification)
	Mixture containing strains of <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> and <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> .		3	[72,84]	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> & <i>L. rhamnosus</i> & <i>Bifidobacterium longum</i> & <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745		3	[72,85]	
Prevention of antibiotic-associated diarrhea	LGG	$1-2 \times 10^{10}$ CFU	1	[86,87]	ESPGHAN Working Group on Probiotics
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	250–500 mg	1	[12]	
Prevention of nosocomial diarrhea	LGG	10^{10} – 10^{11} CFU, twice daily	1	[12]	Meta-analysis of RCT
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i>		2	[88]	–
Infections in children attending day-care centers	LGG		1	[89–91]	Prevention of AAD in hospitalized patients
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10^8 CFU/day for 3 months	2	[92,93]	



Futuro





GRACIAS POR SU ATENCIÓN

