



PROGRAMA de FORMACIÓN SEMERGEN

MANEJO PRÁCTICO DEL PACIENTE

DESDE EL INTESTINO A LA PIEL. PROBIÓTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Solicitada acreditación
a la Comisión de Formación
Continuada de las Profesiones
Sanitarias de la Comunidad
de Madrid-SNS



(grupo) IMC
&



SEMERGEN
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
AP
CIV XXXX-XXXX

PROGRAMA de FORMACIÓN SEMERGEN

MANEJO PRÁCTICO DEL PACIENTE



DESDE EL INTESTINO A LA PIEL. PROBIÓTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

COORDINACIÓN DEL PROGRAMA

Agencia de Formación de SEMERGEN

COORDINACIÓN CIENTÍFICA

Dra. MERCEDES RICOTE BELINCHÓN

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Mar Báltico. DAE-SERMAS. Madrid.
Coordinadora Nacional del GT de Digestivo de SEMERGEN

Dr. DAVID PALACIOS MARTÍNEZ

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Isabel II, Parla. DAS-SERMAS. Madrid.
Coordinador Nacional del GT de Dermatología de SEMERGEN

AUTORES

Dr. FRANCISCO JOSÉ ESTEBAN GONZÁLEZ

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Los Alperchines, San Fernando de
Henares. DA Sureste-SERMAS. Madrid. Miembro del GT de
Dermatología de SEMERGEN

Dr. DAVID PALACIOS MARTÍNEZ

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Isabel II, Parla. DAS-SERMAS. Madrid.
Coordinador Nacional del GT de Dermatología de SEMERGEN

Dra. ELENA PEJENAUTE LABARI

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Mar Báltico. DAE-SERMAS. Madrid.
Miembro del GT de Digestivo de SEMERGEN

Dra. MERCEDES RICOTE BELINCHÓN

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Mar Báltico. DAE-SERMAS. Madrid.
Coordinadora Nacional del GT de Digestivo de SEMERGEN

**PROGRAMA DE FORMACIÓN SEMERGEN · MANEJO
PRÁCTICO DEL PACIENTE es una actividad de FORMACIÓN
CONTINUADA y ACREDITADA**

**Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá
pinchar en el siguiente enlace:**

www.manejopractico-paciente.com



© Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
Goya, 25-5º izda. 28001 Madrid
www.semergen.es

Diseño, realización
y coordinación editorial:

IMC

Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 · Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es · imc@imc-sa.es

ISBN: XXX-XX-XXXX-XXX-X
Depósito Legal: M-XXXXX-2018

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.



ÍNDICE

Introducción y objetivos _____ 5

Microbiota y disbiosis _____ 7

Dra. Elena Pejenaute Labari
Dra. Mercedes Ricote Belinchón

**Eficacia, seguridad y evidencia científica de los
probióticos** _____ 17

Dr. David Palacios Martínez
Dr. Francisco José Esteban González

**Aplicaciones de los probióticos en la enfermedad
celíaca** _____ 29

Dra. Mercedes Ricote Belinchón
Dra. Elena Pejenaute Labari

**Aplicaciones de los probióticos en dermatitis
atópica** _____ 39

Dr. David Palacios Martínez
Dr. Francisco José Esteban González

Aplicaciones de los probióticos en la obesidad _ 55

Dra. Mercedes Ricote Belinchón
Dra. Elena Pejenaute Labari



INTRODUCCIÓN

En los últimos años y gracias a la presencia de las nuevas tecnologías se ha ido sabiendo más sobre la microbiota humana y sus implicaciones en el eje salud-enfermedad. Es necesario que los médicos de familia conozcan al menos básicamente este nuevo campo que tantos estudios e interés está despertando en la actualidad.



OBJETIVOS

1. Conocer qué es la microbiota humana, su composición y características.
2. Distinguir cuáles son las distintas microbiotas que aparecen en nuestro cuerpo.
3. Conocer la evidencia científica existente sobre la microbiota y la presencia de determinadas patologías.



MICROBIOTA Y DISBIOSIS

Dra. Elena Pejenaute Labari

Dra. Mercedes Ricote Belinchón

Antes de comenzar con el desarrollo de este capítulo es necesario conocer algunos conceptos básicos. Denominamos microbiota a la comunidad de microorganismos vivos que residen en un nicho ecológico determinado estableciendo relaciones que conducen a un equilibrio dinámico entre ellos. Microbioma hace referencia al conjunto de genes que residen en un hábitat concreto. Sin embargo, en la práctica, ambos términos se solapan de forma incorrecta⁽¹⁾. A esa vida conjunta entre diferentes especies, en nuestro caso la microbiota y el huésped que la hospeda, se le denomina simbiosis y esta simbiosis puede ser de tres tipos: parasitaria, comensal o mutualista según el huésped salga perjudicado, indiferente o beneficiado de esta relación. Cuando se produce una alteración en la microbiota y ello origina una respuesta adversa en el hospedador se habla de disbiosis.

El interés por la microbiota data de antiguo, pero su conocimiento exhaustivo no ha sido posible hasta la actualidad, ya que la mayoría de estos microorganismos no se pueden cultivar en los medios habituales. Para su identificación y clasificación han sido necesarias técnicas moleculares de secuenciación masiva como la del gen que codifica la subunidad 16s del ARNr y de análisis de datos masivo (metaómica).

¿Qué es la microbiota humana?

Definición

La microbiota humana es el conjunto de microorganismos que se asocian temporal o permanentemente a tejidos sanos del cuerpo humano. El término flora no debe usarse, ya que hace referencia a las plantas, y los microorganismos no pertenecen a dicho grupo.

Clasificación

La microbiota humana se clasifica en:

- **Alóctona:** incluye a microorganismos que se encuentran en cualquier hábitat y que no contribuyen a la fisiología del hospedador.
- **Autóctona:** incluye a microorganismos que colonizan de forma estable la epidermis y las cavidades y conductos de nuestro organismo que se comunican con el exterior. Es la que tiene interés para nosotros y a la que nos vamos a referir a partir de este momento.

Composición

La microbiota humana está formada por los siguientes microorganismos:

- **Virus.**
- **Archaea.**
- **Bacterias,** que incluyen a los grupos o filos: proteobacteria (*Escherichia, Helicobacter*), firmicutes (*Clostridium, Lactobacillus*), actinobacteria (*Bifidobacterium, Corynebacterium, Gardenella*) y bacteroidetes (*Bacteroides*).
- **Eucariotas,** que incluye a los grupos o filos: protozoa (amebas, giardias), ascomicota (candida), basidiomycota (malassezia), arthropoda (ácaros de la piel).

Su número es muy abundante, calculándose que en nuestro organismo existen 10^{14} bacterias, 10^{13} hongos, y un número indeterminado de arqueas y protozoos, además de un gran número de virus⁽²⁾.

La mayoría de ellos establece una relación mutualista con nosotros, los microorganismos se encuentran en ambientes adaptados que permiten su desarrollo y ofrecen ventajas al hospedador humano.

¿Qué efectos beneficiosos tiene la microbiota?⁽³⁾

Los efectos beneficiosos de la macrobiota se producen a varios niveles:

- **A nivel metabólico.** La microbiota ha pasado de considerarse un mero comensal a un “órgano metabólico”. A este nivel realiza dos tipos de funciones: en primer lugar, suministra nutrientes esenciales para nuestro organismo que

no somos capaces de sintetizar y debemos introducir en la dieta como algunas vitaminas y, en segundo lugar, degrada compuestos que no son digeribles por nuestras enzimas, por ejemplo solo la lactosa, la sacarosa y el almidón son digeribles, el resto de glúcidos requieren para ser digeridos la actuación de la microbiota que los degrada generando H_2 , CO_2 y ácidos grasos de cadena corta.

Además, favorecen la transformación metabólica de los ácidos biliares interviniendo en la homeostasis del colesterol y en el control del almacenamiento de la grasa.

- *Protección frente a microorganismos patógenos.* La microbiota impide la colonización del hábitat por microorganismos patógenos mediante dos mecanismos de acción:
 - Interferencia con la colonización: la microbiota autóctona está adaptada a vivir en el hospedador impidiendo que otros microorganismos ocupen dicho lugar. Solo si esta microbiota se altera o se produce una invasión por gérmenes foráneos es posible la colonización por estos patógenos.
 - Producción de compuestos antimicrobianos: como los ácidos orgánicos o el agua oxigenada o mediante el desarrollo de bacteriocinas, que son proteínas bactericidas.
- *Estimulación del sistema inmune innato y adquirido,* contribuyendo a mantener un equilibrio entre procesos proinflamatorios y antiinflamatorios.
- *Otros.* Colaboran en el desarrollo y maduración del sistema nervioso, mantienen la barrera cutánea y mucosa e intervienen en el procesamiento y desintoxicación de sustancias químicas ambientales.

¿Cómo se desarrolló la microbiota?

Antiguamente se creía que el feto era estéril y que su exposición a los microorganismos se producía después del parto, sin embargo, se ha visto que no es así porque se han encontrado microorganismos en fetos intraútero en condiciones normales, aunque en baja concentración. Tras el nacimiento se produce un proceso de colonización mayor que supone un estímulo antigénico imprescindible

para la maduración de la inmunidad del recién nacido. Con la introducción de la alimentación sólida, a los dos o tres años, la microbiota alcanza su madurez y su composición suele permanecer estable hasta edades avanzadas, salvo que factores externos la alteren como veremos más adelante, en los ancianos hay una reducción de firmicutes y bifidobacterias y un incremento de bacteroidetes y proteobacterias. El problema es que existe una gran variabilidad individual, genética y ambiental que hace muy difícil establecer lo que es una microbiota “normal”, pero en general se considera que es mejor y más saludable cuanto mayor sea su diversidad y exista equilibrio entre las diferentes especies que la componen.

¿Qué factores pueden alterar la microbiota?

Nuestra microbiota sufre cambios debido a la influencia de múltiples factores, sin embargo, la microbiota tiene gran capacidad de adaptación frente a estos elementos perturbadores recuperando su estado basal cuando cesa el agente que originó dicha alteración. A esta situación se le denomina “eubiosis”.

Los factores que pueden alterar la microbiota son:

- *Factores genéticos.* Juegan un papel importante en la composición y el establecimiento de la microbiota. Incluso se han visto mutaciones puntuales que pueden modificar su composición, aunque parecen tener un papel menos importante que los factores externos.
- *Factores externos.* Factores como el estrés, las enfermedades, la edad, la estructura familiar, el tabaquismo, entre otros, parecen influir en la alteración de la microbiota. Pero sin duda, los dos más importantes son el uso de antibióticos (que provoca efectos colaterales sobre la microbiota, haciendo que parte de ésta disminuya o desaparezca por su efecto y que la microbiota desarrolle resistencia frente a los antibióticos) y la dieta (en estudios recientes se ha observado que cambios en la dieta con incremento de proteínas y grasa animal y ausencia de fibra dietética modifican la composición de la microbiota, lo que provoca alteraciones en parámetros de salud como el desarrollo de arterioesclerosis).

¿La composición de la microbiota es distinta en distintas partes del organismo?

Microbiota gastrointestinal

La microbiota intestinal está compuesta por más de un billón de microorganismos por gramo de heces de los que la mayoría son bacterias. La composición de la microbiota y su número variará según su localización en el tubo digestivo, siendo el colon la zona más poblada, ya que contiene el 70% de todos los microorganismos del individuo, o dentro de un mismo tramo según se localice en el mucus o en el epitelio⁽⁴⁾.

En cuanto al tipo de microorganismos que la forman, los bacteroidetes (25%) y firmicutes (60%) son los que predominan y, en menor proporción, aparecen proteobacteria, verrucomicrobia, fusobacteria, arqueas, hongos y virus. Parece importante mantener no solo el número, sino también una proporción adecuada entre ellos, estableciéndose un ratio firmicutes/bacteroidetes como parámetro para objetivar el equilibrio de la microbiota (por ejemplo, en personas obesas esta relación está alterada).

En estudios recientes se ha establecido la posible existencia de un eje cerebro-intestino que conectaría al sistema nervioso central con la microbiota a través del sistema parasimpático y el sistema endocrino asociado al tubo digestivo.

Microbiota vaginal

La mucosa vaginal puede estar colonizada por más de 280 tipos de bacterias. En estudios recientes se ha demostrado la existencia de cinco patrones de microbiotas vaginales principales⁽⁵⁾. En cuatro de ellos (que se encontraban en más del 70% de la población) existía un predominio de diferentes especies de lactobacilos, así tenemos *Lactobacillus crispatus* en el tipo I y *Lactobacillus gasseri* en el II, *Lactobacillus iners* en el tipo III, *Lactobacillus jensenii* en el V y en el tipo IV predominaban bacterias anaerobias obligadas como la *gardnerella*. Esta circunstancia es importante porque según la evidencia existente aquellas microbiotas en las que no predomina *L. iners* son óptimas para la salud vaginal y las que tienen predominio de *L. crispatus* tienen ausencia de vaginosis.

La función principal de la microbiota vaginal va a ser la defensa frente a infecciones bien sea por exterminio directo (mediante producción de compuestos antimicrobianos o agregándose a gérmenes patógenos) o por competición.

La microbiota vaginal va variando a lo largo de la vida de la mujer. La recién nacida tiene en su vagina una composición de microbiota semejante a la de su madre, adquirida a través del canal del parto. En las niñas prepúberes la microbiota se parece a la de la piel debido a que su sistema endocrino entra en una fase de reposo. Los cambios hormonales y el ciclo menstrual hacen que en la pubertad la vagina sea colonizada por microorganismos como los lactobacilos. Durante el embarazo⁽⁶⁾ se produce un incremento de los mecanismos de defensa inespecíficos, lo que provoca aumento de la concentración de lactobacilos y de la acidez, que contribuye a prevenir infecciones por patógenos vaginales, por último, en la menopausia, se produce una disminución en el número de microorganismos y la composición de la microbiota, que pasa a estar formada por bacterias intestinales y de la piel. Los lactobacilos también pueden afectarse por otros procesos como la menstruación, el envejecimiento, las relaciones sexuales, el uso de dispositivos intrauterinos o las duchas vaginales.

La disbiosis a nivel vaginal se ha asociado a patologías como la vaginosis bacteriana o la candidiasis vulvovaginal. Es un factor de riesgo para la presencia de enfermedades de transmisión sexual y secuelas obstétricas.

Microbiota respiratoria

Tradicionalmente se consideraba que el pulmón era estéril, pero ahora se sabe que tiene una microbiota estable y funcional tanto en el tracto respiratorio superior como en el inferior, aunque las condiciones ambientales son peores en el tracto inferior, lo que hace que su densidad sea menor en los alveolos. En el pulmón sano predominan los bacteroidetes, esta proporción se ve alterada en el pulmón con patología^(7,8), en el que aumentan las proteobacterias. Son necesarios más estudios para valorar si la alteración en la composición de esta microbiota influye en algunas patologías pulmonares o si solo es un marcador inflamatorio.

Microbiota de la cavidad oral

La boca contiene la segunda comunidad microbiana del cuerpo más diversa después de la intestinal con más de 700 especies⁽⁹⁾. Su hábitat se va modificando a lo largo de la vida en función del tipo de alimentación (lactancia materna *vs* artificial), erupción de la dentición primaria y secundaria y otros factores patológicos que pueden afectarla como la mala higiene bucal, la disfunción de las glándulas salivares, alimentos procesados o manipulados con productos químicos, cloración de las aguas, tóxicos (como mascar tabaco) o determinadas conductas sexuales. Esta microbiota se caracteriza por la formación de biopelículas, predominando el género *Streptococcus*.

Microbiota de la piel

La piel tiene una gran densidad bacteriana en la que predominan actinobacterias, corinebacterias, *Staphylococcus* y propionibacterias, aunque todavía existe en esta microbiota gran número de microorganismos no clasificados. Se caracteriza por tener una gran diversidad en la que es necesario distinguir entre microorganismos residentes y transitorios (estos últimos están en contacto con nosotros de manera transitoria, siendo adquiridos por contacto con superficies contaminadas), por la existencia de un importante reciclaje dado que la piel se descama cada mes y arrastra a parte de los microorganismos en simbiosis con ella y por contener muchos nichos topográficos diferentes (piel, glándulas sebáceas, folículos pilosos...).

Microbiota del tracto urinario

La microbiota del tracto urinario es diferente de la vaginal e intestinal, existiendo factores que pueden afectarla específicamente como son la microbiota de la pareja, la actividad sexual, el uso de espermicidas y anticonceptivos.

Microbiota placentaria

Sus características principales son: que está formada por pocos microorganismos que acceden por vía hematógena, poseer una composición similar a la intestinal y, sobre todo similar a la de la cavidad oral.

Microbiota de la leche materna

Constituida por un bajo número de especies es metabólicamente muy activa. Su origen estaría en el intestino materno, este flujo bacteriano se denomina circulación entero-mamaria y se produciría a través de células del sistema inmunitario.

¿Las alteraciones en la microbiota pueden producir patología?

Actualmente se admite que la microbiota sana es necesaria para tener una salud integral. Una microbiota está sana cuando tiene un elevado número y diversidad de microorganismos. Para cuantificarlo se utilizan índices de biodiversidad de tipo alfa entre los que se encuentran el de Chao, que mide el número y representación de cada especie, o el de Shannon, que refleja la variedad de especies de una comunidad.

Para intentar determinar la relación entre disbiosis y enfermedad se utilizan métodos complejos como el de agrupamiento (*clustering*) o de reducción de matrices, que permite comparar la microbiota de un sujeto sano con la de uno enfermo y ver las diferencias existentes, su evolución a lo largo del tiempo o bajo la influencia de determinados factores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alarcón T, Auria G, Delgado S, Campo R, Ferrer M. Procedimientos en Microbiología Clínica: Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid: SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2016. [acceso 12 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.seimc.org>
2. Alvarez G, Marcos A, Margolles A, editores. Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica. Madrid: Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos; 2016.
3. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Revista de Gastroenterología de México. 2013; 78(4):240-248.
4. Peláez C, Requena T. La microbiota intestinal. Madrid: CSIC; 2017.
5. Lewis F, Bernstein K, Aral S. El microbioma vaginal y su relación con el comportamiento, la salud sexual y las enfermedades de transmisión sexual. Obstet Gynecol. 2017;129:643-5.
6. Tur MH, Alijotas J. La microbiota materna y los grandes síndromes obstétricos: cuando el enemigo se convierte en aliado. Med Clin (Barc). 2018; 150(4):141-3.
7. García JL. Actualización en el conocimiento del microbioma en el asma. Rev Asma. 2017; 2(2):179-186.
8. Pragman AA, Lyu T, Baller JA, Gould TJ, Kelly RF, Reilly CS, et al. The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. Microbiome 2018; 6:7.
9. Chimenos E, Giovannoni M, Schemel M. Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma. Med Clin (Barc). 2017; 149(7):305-309.



EFICACIA, SEGURIDAD Y EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LOS PROBIÓTICOS

Dr. David Palacios Martínez

Dr. Francisco José Esteban González

Probióticos, prebióticos y simbióticos. Repasemos los conceptos

Los términos probióticos, prebióticos y simbióticos han sido introducidos en el capítulo anterior. No obstante, repasaremos de manera breve sus definiciones para proceder a centrarnos en la exposición de la evidencia científica disponible actualmente sobre la seguridad y efectividad de los probióticos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los probióticos como un preparado de una o varias cepas de microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidad adecuada confieren un efecto beneficioso sobre la salud del huésped^(1,2).

El término prebiótico se refiere a los ingredientes de los alimentos no digeribles que producen efectos beneficiosos sobre el huésped, estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de un tipo o número limitados de bacterias en el colon⁽¹⁾.

El término simbióticos describe aquellos productos que contienen probióticos y prebióticos⁽¹⁾.

¿Existe evidencia científica sobre los probióticos?

En el campo de la medicina, el conocimiento se comparte y divulga mediante la publicación de artículos en revistas científicas.

De acuerdo a su contenido, los artículos científicos pueden exponer los resultados de una investigación realizada, describir determinados aspectos novedosos de diferentes enfermedades, revisar desde un punto de vista narrativo y exponer de manera resumida la información científica disponible sobre alguna enfermedad o aspectos concretos de la misma, revisar de manera sistemática

preguntas concretas sobre diferentes aspectos de las enfermedades, etc. Actualmente se desconoce el número exacto de revistas científicas que existen. Se estima que dicha cantidad oscila entre 30.000 y 90.000 publicaciones en todo el mundo.

Si, a modo de aproximación, realizamos una búsqueda inicial del término anglófono “probiotics” en un buscador no especializado como Google (accesible en: <https://www.google.es/>) encontraremos más de 65.000 resultados de dicha búsqueda. No obstante, es obvio que esta búsqueda no nos resultaría de especial utilidad desde el punto de vista de la evidencia científica.

Si concretamos esa búsqueda recurriendo a buscadores científicos específicos, como por ejemplo Pubmed (accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), la misma búsqueda nos aporta más de 18.300 artículos científicos publicados en revistas de calidad científica suficiente como para ser incluidas en dicho buscador.

Desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia, ¿existe evidencia científica relativa a los probióticos?

Se define “medicina basada en la evidencia” como “la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”⁽³⁾.

Actualmente el grado de evidencia científica que aportan los diferentes estudios se clasifica de la siguiente manera:

- La evidencia surge a partir de ensayos clínicos con asignación aleatoria: nivel de evidencia científica I.
- La evidencia surge a partir de ensayos clínicos SIN asignación aleatoria: nivel de evidencia II-a.
- La evidencia surge a partir de estudios de cohortes o de casos-controles (idealmente deben ser realizados en más de un centro o grupo de investigación): nivel de evidencia científica II-b.

- La evidencia surge a partir de comparaciones en el tiempo o entre diferentes centros, con o sin intervención. Podrían incluirse también los estudios SIN asignación aleatoria. Nivel de evidencia científica II-c.
- La evidencia surge a partir de la opinión de expertos, basados en su experiencia clínica, a partir de estudios descriptivos o informes de comités de expertos. Nivel de evidencia científica III.

Si además de esto, nos fijásemos específicamente en el grado de evidencia científica que aporta el diseño de los estudios científicos, se clasifican de mayor a menor evidencia científica del siguiente modo⁽⁴⁾:

- Revisiones sistemáticas y metaanálisis⁽⁴⁾.
- Ensayos clínicos randomizados⁽⁴⁾.
- Estudios observacionales (cohortes y casos-controles)⁽⁴⁾.
- Reportes de series y de casos clínicos⁽⁴⁾.
- Experiencia clínica⁽⁴⁾.

La búsqueda de artículos científicos en Pubmed con el término “probiotics”, realizada en mayo de 2018, aportaba más de 18.300 artículos publicados. Aplicando los conceptos relativos a la evidencia científica descritos a dicha búsqueda, encontramos en Pubmed:

- Alrededor de 300 metaanálisis publicados sobre probióticos.
- Más de 990 revisiones sistemáticas publicadas sobre probióticos.
- Más de 1.890 publicaciones de ensayos clínicos controlados.

De acuerdo a la evidencia científica disponible actualmente, ¿son seguros los probióticos?

En los últimos años se ha extendido de manera significativa la utilización de probióticos de forma amplia en diferentes patologías y en todas las edades^(1,5).

Los probióticos son microorganismos vivos viables. Desde este punto de vista, podría esperarse que dada su amplia utilización, y que se trata de numerosas cepas de microorganismos viables, podría derivarse de ello un riesgo de padecer infecciones, o incluso llegar a producir bacteriemias o sepsis⁽⁵⁾.

No obstante, los efectos adversos de los probióticos que suponen un riesgo real para la vida (incluyendo bacteriemia, sepsis, etc.), son muy infrecuentes^(1,5). Actualmente se estima que el riesgo de infección por probióticos es similar al riesgo de padecer una infección por cepas comensales, siendo muy bajo incluso en pacientes inmunodeprimidos^(1,5-8).

La incidencia de sepsis por probióticos parece estar relacionada principalmente con lactobacilos y con bifidobacterias⁽⁵⁾. Su incidencia se estima en torno al 0,021-1/1.000.000 de habitantes⁽⁵⁾.

Se han descrito pocos casos de infecciones graves en pacientes con enfermedades graves de base (diabetes *mellitus*, vasculopatías, niños prematuros, pacientes con problemas hematológicos, SIDA, pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, nutrición parenteral, yeyunostomías, síndrome de intestino corto, pacientes trasplantados, pacientes con cáncer, etc.)^(1,5-8). Concretamente, se han descrito pocos casos de: bacteriemia, sepsis o endocarditis por *Lactobacillus* (la mayoría por *Lactobacillus rhamnosus* GG o por *Lactobacillus Casei*); bacteriemias, sepsis y colangitis por bifidobacterias (*Bacillus subtilis*); sepsis fúngicas por *Saccharomyces boulardii*^(1,5-8). La mayoría de estos casos se resolvieron favorablemente mediante antibioterapia intravenosa, pero algunos derivaron en shock séptico e incluso la muerte^(1,5-8).

Existen determinados grupos poblacionales en los que deberían emplearse los probióticos con precaución: niños prematuros y determinados pacientes inmunodeprimidos^(1,5-8). A este respecto, Boyle y sus colaboradores han propuesto los siguientes criterios para evaluar el riesgo de padecer una sepsis por probióticos en la práctica clínica (véase tabla en página 21).

Aunque actualmente se considera que los probióticos son tratamientos bastante seguros, es importante plantearse las siguientes cuestiones a la hora de su prescripción:

Tabla 1. Criterios para evaluar el riesgo de sepsis por probióticos

Criterios mayores	Inmunodeficiencia severa (incluyendo estados de desnutrición grave o cáncer) Neonatos prematuros
Criterios menores	Catéteres venosos centrales Barrera epitelial intestinal incompetente (diarreas graves, inflamación intestinal) Administración de probióticos a través de yeyunostomías Administración concomitante de antibióticos de amplio espectro a los cuales los probióticos son resistentes (muchos <i>Lactobacillus</i> son resistentes de manera natural a la vancomicina) Probióticos con capacidad de alta adhesión a la mucosa intestinal o con patogenicidad conocida Enfermedad valvular (especialmente <i>Lactobacillus</i>)

Fuente: modificada de Olveira-Fuster G et al⁽¹⁾ y Boyle RJ et al⁽⁶⁾.

- ¿La evidencia científica avala la utilidad de los probióticos para la patología y el objetivo terapéutico que pretendemos conseguir con esa prescripción?
- ¿El paciente al que se le van a prescribir pertenece a alguno de los grupos de riesgo de padecer efectos adversos graves por los probióticos descritos por Boyle y sus colaboradores?

Si la respuesta a la primera pregunta es negativa y a la segunda pregunta es afirmativa, debemos replantearnos la adecuación de la prescripción de probióticos en ese escenario clínico concreto.

Desde el punto de vista de la evidencia científica, ¿son eficaces los probióticos? ¿Qué utilidades prácticas podrían tener en el ámbito de la Atención Primaria?

Se ha demostrado que los probióticos ejercen efectos positivos, estimulando la inmunidad innata y adquirida⁽⁵⁾. Podrían resultar de interés en el tratamiento de la atopia, el eccema y la prevención de la enterocolitis necrosante de los prematuros⁽⁵⁾.

Probablemente, las utilidades más conocidas y extendidas de los probióticos en la práctica clínica habitual sean las aplicaciones desde el punto de vista del aparato digestivo, o la prevención de las candidiasis vaginales recurrentes asociadas a la toma de antibióticos.

En posteriores capítulos de esta obra se procederá a la revisión en mayor profundidad de la utilidad de los probióticos en diferentes patologías digestivas, por lo que dejaremos su exposición para tal momento.

Existe evidencia científica relativa a la potencial utilidad práctica de los probióticos en otras patologías, que probablemente no sean tan conocidas por el médico de familia. Con la intención de intentar aportar el mayor nivel de evidencia científica posible, nos centraremos específicamente en las revisiones sistemáticas publicadas y recogidas en bases de datos como Pubmed, Cochrane y OVID.

Xie y cols. realizaron una revisión sistemática para valorar la evidencia científica disponible sobre el tratamiento de la candidiasis vaginal con probióticos⁽⁹⁾. En su trabajo demuestran la existencia de una evidencia científica baja o muy baja comparada con los tratamientos convencionales de la candidiasis vaginal en mujeres no embarazadas⁽⁹⁾. Concluyen que la terapia adyuvante con probióticos podría incrementar las tasas de remisión clínica y micológica a corto plazo, no así a largo plazo, sin asociar mayor frecuencia de eventos adversos⁽⁹⁾.

Pammi y Suresh realizaron una revisión sistemática para evaluar la utilidad de la suplementación con lactoferrina en los recién nacidos pretérmino⁽¹⁰⁾. Su trabajo encontró una evidencia baja que sugiere que la suplementación enteral con lactoferrina acompañada o no de probióticos reduce el riesgo de desarrollo a largo plazo de sepsis o de enterocolitis necrotizante de grados II y III en niños pretérmino, sin incrementar los efectos adversos⁽¹⁰⁾. Concluyen que deberían realizarse estudios más completos para poder determinar la dosificación y regímenes adecuados y el tipo óptimo de lactoferrina (humana o bovina)⁽¹⁰⁾.

Matsubara y cols. elaboraron una revisión sistemática para evaluar la utilidad de los probióticos en el manejo de la enfermedad periodontal⁽¹¹⁾. Estudiaron si los probióticos podrían representar

una herramienta de utilidad en el manejo de la enfermedad periodontal, dada la frecuencia de la recolonización de las zonas tratadas y la aparición de resistencias a los tratamientos antibióticos empleados⁽¹¹⁾. Su revisión concluye que la administración oral de probióticos es un tratamiento adyuvante seguro y efectivo añadido al tratamiento mecánico habitual, resultando de especial utilidad en el manejo de la enfermedad periodontal crónica⁽¹¹⁾.

Xu y cols. llevaron a cabo una revisión sistemática para evaluar la posible utilidad de los probióticos en el manejo de los cólicos del lactante⁽¹²⁾. Su trabajo concluye que *Lactobacillus reuteri* posiblemente incremente la eficacia del tratamiento del cólico del lactante y disminuya el tiempo de llanto en 2-3 semanas, sin causar eventos adversos⁽¹²⁾. El trabajo presenta como limitación la heterogeneidad de los ensayos clínicos evaluados, por lo que dicho resultado debe de ser interpretado con precaución hasta que se realice un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico⁽¹²⁾.

Kasinska y Drzewoski desarrollaron un metaanálisis de la evidencia científica disponible sobre la utilidad de los probióticos en el manejo de la diabetes *mellitus* tipo 2⁽¹³⁾. Encontraron que los resultados del metaanálisis sugieren que la suplementación con probióticos podría mejorar el control metabólico de los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2⁽¹³⁾. No obstante, indican que es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados de larga duración para confirmar y verificar la potencial relación beneficiosa encontrada entre la suplementación con probióticos y la modificación de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2⁽¹³⁾.

Park y Bae realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis para valorar si los probióticos podrían resultar de utilidad en la pérdida de peso⁽¹⁴⁾. Trabajos publicados recientemente parecen destacar la microbiota intestinal como uno de los potenciales factores determinantes de la obesidad⁽¹⁴⁾. En su trabajo, analizaron un total de 368 artículos publicados hasta 2015, de los que únicamente 9 cumplieron criterios para ser evaluados en la revisión sistemática⁽¹⁴⁾. Finalmente consideran que los probióticos disponen de una eficacia limitada en términos de reducción de peso y de índice de masa corporal, no resultando efectivos para la pérdida de peso⁽¹⁴⁾.

Hao y cols. revisaron la evidencia científica disponible respecto a la utilidad de los probióticos en el manejo de las infecciones agudas del tracto respiratorio superior⁽¹⁵⁾. En su revisión sistemática encontraron que los probióticos son mejores que el placebo para reducir el número de episodios de infecciones respiratorias de vías altas, la duración media de dichos episodios, la prescripción de antibióticos para tratarlas, y las ausencias escolares y/o laborales por dichos cuadros⁽¹⁵⁾. Concluyen que los probióticos podrían resultar más beneficiosos que el placebo para tratar las infecciones agudas de vías respiratorias altas, aunque la evidencia científica disponible al respecto es de calidad baja o muy baja⁽¹⁵⁾.

Con relación a la dermatitis atópica, Kim y cols. realizaron un metaanálisis sobre los efectos de los probióticos en el manejo terapéutico de la dermatitis atópica⁽¹⁶⁾. Los resultados de dicho metaanálisis sugieren que los probióticos podrían ser una opción terapéutica para la dermatitis atópica, especialmente en niños y adultos con dermatitis atópica moderada-severa⁽¹⁶⁾. La utilidad y aplicabilidad de los probióticos en los pacientes con dermatitis atópica será revisada en mayor profundidad en capítulos posteriores de este mismo trabajo, por lo que dejaremos para entonces su exposición.

Puntos clave para el médico de familia

- Existen numerosas referencias bibliográficas publicadas en revistas científicas de calidad sobre los probióticos. La búsqueda bibliografía del término “Probiotics” en la base de datos Pubmed/Medline, realizada en mayo de 2018, aporta más de 18.300 referencias bibliográficas recogidas en dicha base de datos. De ellas, alrededor de 300 citas corresponden a metaanálisis, más de 990 referencias son revisiones sistemáticas y más de 1.890 citas se refieren a publicaciones de ensayos clínicos aleatorizados.
- Dado que los probióticos son microorganismos vivos viables, serían de esperar efectos adversos relativos a infecciones. No obstante, actualmente se estima que el riesgo de padecer infección por los probióticos es similar al riesgo de padecer infección por cepas comensales.

- La bacteriemia y la sepsis por probióticos son muy infrecuentes. Su incidencia se estima en 0,021-1/1.000.000 de habitantes. Existen poblaciones con mayor riesgo de padecerlas: especialmente neonatos prematuros y personas severamente inmunodeprimidas.
- Boyle y cols. elaboraron unos criterios para evaluar el riesgo de que los pacientes padezcan sepsis por probióticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olveira-Fuster G, González-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp*. 2007; 22: 26-34.
2. FARO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
3. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what is it and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312: 71-2.
4. Letelier LM, Moore P. La medicina basada en evidencia. Visión después de una década. *Rev Med Chile*. 2003; 131: 939-46.
5. Brunser O. Inocuidad, prevención y riesgos de los probióticos. *Rev Chil Pediatr*. 2017; 88: 534-40.
6. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MI. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 1256-64.
7. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Safety of probiotics: comparison of two popular strains. *Br Med J*. 2006; 333: 1006-8.
8. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Shcrezenmeir J, Vaara M, et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacterium. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 775-80.
9. Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 11: CD010496.
10. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6: CD007137.
11. Matsubara VH, Bandara HM, Ishikawa KH, Samaranyake LP. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016; 14: 643-55.
12. Xu M, Wang J, Wang N, Sun F, Wang L, Liu XH. The efficacy and safety of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015; 10: E0141445.
13. Kasinska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125: 803-13.

14. Park S, Bae JH. Probiotics for weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Res.* 2015; 35: 566-75.
15. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2: CD006895.
16. Kim SO, Ah YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 217-26.



APLICACIONES DE LOS PROBIÓTICOS EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

Dra. Mercedes Ricote Belinchón

Dra. Elena Pejenaute Labari

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía crónica de mecanismo inmunológico que afecta al intestino delgado de niños y adultos genéticamente predispuestos. Está causada por una respuesta inmunitaria inapropiada a las proteínas del gluten presentes en el trigo (gliadina), el centeno (secalina), la cebada (hordeína) y el triticale (híbrido de trigo y centeno)^(1,2).

Es una de las enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias más comunes, se estima que la prevalencia global de la EC era alrededor del 1%, pero un reciente metaanálisis ha situado la prevalencia en 1/160 (0,62%), con importantes variaciones entre países. En España se estima una prevalencia que oscila entre 1/71 en la población infantil y 1/357 en la población adulta^(3,4).

¿Qué pacientes pueden ser celíacos?

La EC se comporta de forma distinta en niños y en adultos, además está asociada tanto a síntomas intestinales como extraintestinales. Por este motivo, se piensa que existe un infradiagnóstico.

En Atención Primaria (AP) debemos evaluar la probabilidad de padecer EC ante la presencia de unos signos y síntomas, alteraciones analíticas o si pertenecen a algún grupo de riesgo (véanse tablas páginas 30 y 31)⁽⁴⁾.

¿Cómo se diagnostica?

El diagnóstico solo se puede realizar si se demuestra una atrofia vellositaria en la mucosa del intestino delgado que mejora con una dieta sin gluten.

Tabla 1. Signos y síntomas de enfermedad celíaca		
Clínica	Síntomas	Signos y alteraciones analíticas
Niño mayor y adolescente	Náuseas o vómitos	Anemia ferropénica
	Astenia, fatiga crónica	Talla baja
	Estreñimiento	Aftas orales, hipoplasia del esmalte
	Dolor abdominal	Distensión abdominal
	Menarquia retrasada y/o retraso puberal	Debilidad muscular, calambres
	Irregularidades menstruales o amenorrea	Artritis, fracturas de repetición, osteopenia, osteoporosis
	Cefalea	Queratosis folicular
	Artralgias	Pérdida de peso
	Hábito intestinal irregular	Fatiga crónica
	Distensión abdominal	Hipertransaminasemia inexplicada
		Fracturas de repetición/osteopenia/osteoporosis
Adulto	Diarrea crónica	Malnutrición con o sin pérdida de peso
	Dispepsia	Edemas periféricos
	Dolor abdominal recidivante postprandial	Talla baja
	Pérdida de peso	Neuropatía periférica
	Síntomas que simulan síndrome de intestino irritable (SII)	Miopatía proximal
	Vómitos recidivantes sin causa aparente	Anemia ferropénica sin explicación
	Estreñimiento	Hipoesplenismo
	Dolores óseos y articulares o historia de fracturas (ante traumatismos banales)	Osteopenia u osteoporosis (especialmente en el adulto joven)
	Parestesias, tetania	Aftas bucales recidivantes
	Infertilidad, abortos recurrentes, amenorrea	Descenso de albúmina sérica
	Irritabilidad	Disminución del tiempo de protrombina
	Astenia, fatiga crónica	Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 (no explicada)
	Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia	Hipertransaminasemia inexplicada
	Esteatorrea	
	Distensión abdominal	

Modificada de Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca⁽⁴⁾.

Tabla 2. Grupos de riesgo para la enfermedad celíaca

Grupos de riesgo para la enfermedad celíaca

Familiares asintomáticos con un miembro de la familia de primer grado (padres, hijos o hermanos) con diagnóstico confirmado de enfermedad celíaca.

Pacientes con enfermedades asociadas:

<i>Enfermedades autoinmunes y otras inmunopatías:</i>	<i>Trastornos neurológicos y psiquiátricos:</i>	<i>Otras asociaciones:</i>
■ Diabetes mellitus tipo I	■ Encefalopatía progresiva	■ Síndrome de Down (12%)
■ Tiroiditis autoinmune	■ Síndromes cerebelosos	■ Síndrome de Williams
■ Déficit selectivo de IgA	■ Demencia con atrofia cerebral	■ Síndrome de Turner
■ Enfermedad inflamatoria intestinal	■ Leucoencefalopatía	■ Fibrosis quística
■ Síndrome de Sjögren	■ Epilepsia con calcificaciones	■ Enfermedad de Hartnup
■ Lupus eritematoso sistémico	■ Esquizofrenia	■ Cistinuria
■ Enfermedad de Addison	■ Neuropatía periférica o ataxia	■ Colitis microscópica
■ Nefropatía por IgA		■ Cardiomiopatía
■ Hepatitis crónica autoinmune		■ Fibromialgia
■ Cirrosis biliar primaria		
■ Artritis reumatoide		
■ Psoriasis, vitíligo y alopecia areata		

IgA: inmunoglobulina.

Extraída de de Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca⁽⁴⁾.

Pero desde AP cuando sospechamos que un paciente puede tener una EC, podemos realizar una serología de anticuerpos anti-transglutaminasa isotipo IgA, que tienen una sensibilidad de más del 95% y una especificidad del 90%. Si son positivos, debemos de

derivar al especialista de digestivo para continuar el estudio. Muy importante es no retirar el gluten de la dieta hasta que no le hagan la biopsia intestinal⁽⁴⁾.

¿Existe una alteración de la microbiota en la EC?

El hecho de que el gluten resulte inofensivo para la mayor parte de la población, incluidos aquellos individuos que presentan una susceptibilidad genética, nos hace pensar que hay otros factores ambientales que pueden influir en el desarrollo de esta enfermedad⁽⁵⁾.

Uno de los primeros trabajos que demostró la presencia de una microbiota diferente entre los niños con EC y los sanos fue Forsberg, que demostró la presencia de bacterias bacilares, ancladas en el duodeno de niños con EC, que no estaban presentes en individuos sanos. Y la existencia de un desequilibrio en la microbiota intestinal de los pacientes celíacos⁽⁶⁾. Este sobrecrecimiento bacteriano duodenal también se observó en pacientes celíacos en los que persistían los síntomas gastrointestinales a pesar de la retirada del gluten de la dieta, que no se veía en individuos sanos⁽⁷⁾.

Actualmente ya se sabe que tanto en niños como en adultos celíacos hay un desequilibrio en la microbiota que afecta tanto a la comunidad de *Bifidobacterium* como a la de *Lactobacillus*, con respecto a individuos sanos. Y se ha comprobado que además existe una alteración en la actividad funcional de la microbiota intestinal de los pacientes celíacos^(8,9).

¿Es la alteración de la microbiota intestinal causa o consecuencia de la enfermedad celíaca?

En animales se ha demostrado que la microbiota intestinal puede tener un efecto atenuante o agravante en la sensibilidad al gluten y, por tanto, jugar un papel importante en la aparición de dicha intolerancia⁽¹⁰⁾.

La microbiota intestinal es responsable no solo de la homeostasis inmune y la función de barrera epitelial, sino que también puede tener un impacto directo en la digestión del gluten en el tracto

intestinal. Existe evidencia de que ciertas cepas bacterianas aisladas de las heces, como *Bifidobacterium* y *Bacteroides fragilis*, son capaces de digerir péptidos inmunogénicos de gliadina⁽⁵⁾.

La colonización y el establecimiento de la microbiota en el tracto gastrointestinal comienzan en el momento del nacimiento. La exposición microbiana en las primeras etapas de la vida tiene un papel transcendental en la formación del sistema inmunitario de una persona y puede influir en el desarrollo de tolerancia o no a determinados antígenos alimentarios⁽¹¹⁾.

Varios trabajos han asociado distintas alteraciones en la microbiota con una mayor predisposición a padecer EC. Estas son: la alteración en la composición de la microbiota consistente en un aumento de las especies de *Bacteroides* y una disminución de *Bifidobacterium*, tener una mayor proporción de enterobacterias patógenas en la microbiota y menor diversidad. Además, la presencia de una mayor proporción de bacterias como *E. coli* y *Shigella* se han relacionado con los fenómenos proinflamatorios de estos pacientes. Otras especies bacterianas que aparecen aumentadas en pacientes celíacos, como *Bacteroides fragilis* o *Staphylococcus* spp., se han relacionado con genes y proteasas virulentas, que podrían estar asociadas a EC. También se ha relacionado otras infecciones bacterianas como la de *Campylobacter jejuni*, que pueden participar en el comienzo de la sintomatología clínica de la EC⁽⁴⁾.

El análisis de la composición del microbioma mediante estudios metabolómicos ha permitido identificar un perfil de disbiosis tanto en muestras fecales como de saliva en pacientes con EC, observándose también un aumento significativo de ácidos grasos de cadena corta en estos pacientes, comparado con los controles. Ello podría reflejar la actividad metabólica de la microbiota intestinal, susceptible de modificación mediante cambios dietéticos y ambientales⁽⁴⁾.

¿Actividad metabólica microbiana alterada?

La toxicidad de las proteínas del gluten radica en la presencia en su secuencia de aminoácidos de regiones ricas en glutamina y prolina, que confieren resistencia a las enzimas digestivas humanas, por lo que se produce una digestión parcial y se generan péptidos grandes y tóxicos en el intestino delgado, que activan el proceso inflamatorio característico de la EC⁽⁵⁾.

Las bacterias del tracto gastrointestinal tienen una función importante en el metabolismo de estos péptidos del gluten. Por ejemplo, bacterias como *Rothia mucilaginosa* y *Rothia aeria* son capaces de hidrolizar péptidos inmunógenos del gluten que no son digeridos por las proteasas digestivas humanas. Y, precisamente, entre los grupos bacterianos que aparecen alterados frecuentemente en pacientes celíacos encontramos *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Staphylococcus* y *Escherichia*, los cuales se han relacionado con el metabolismo del gluten en el intestino humano⁽⁵⁾.

¿Tienen alguna utilidad los probióticos en la EC?

El único tratamiento de la EC actualmente es una dieta sin gluten de por vida. Pero esto tiene una serie de problemas para el paciente: es una dieta difícil de llevar debido sobre todo a la contaminación cruzada de alimentos y, además, algunos pacientes no responden bien a la dieta. Por eso se está planteando el uso de probióticos y de enzimas bacterianas capaces de hidrolizar regiones tóxicas del gluten, que son algunas de las terapias propuestas para la EC⁽⁵⁾.

Varios estudios han expuesto los efectos beneficiosos que algunas bacterias comensales, así como determinadas formulaciones probióticas, pueden ejercer sobre la EC. Se han propuesto cepas bacterianas de *Bifidobacterium lactis* y *Bifidobacterium longum* como tratamiento complementario de la dieta sin gluten en pacientes con EC. Un estudio clínico analizó recientemente los efectos de una cepa de *B. lactis* en pacientes con EC. Aunque no se detectó restauración alguna de la permeabilidad intestinal característica de los pacientes celíacos, sí se observó que dicha bacteria era capaz de producir una mejora en los síntomas clínicos asociados a la EC, así como modificaciones inmunoógenas⁽¹²⁾.

En un estudio a doble ciego aleatorizado se evaluaron los efectos potenciales de *B. longum* CECT 7347 (ES1) en niños con EC recién diagnosticada durante 3 meses junto con una dieta libre de gluten. En el grupo que tomaba el probiótico se observó un aumento en el percentil de talla y una reducida disminución de la concentración del TNF- α con respecto al grupo placebo. La comparación entre los grupos también mostró que la administración de *B. longum* CECT 7347 (ES1) redujo los números de *Bacteroides fragilis* y el contenido

de IgA en las heces en comparación con la administración de placebo. Estos hallazgos sugieren que *B. longum* CECT 7347 (ES1) podría ayudar a mejorar el estado de salud de los pacientes con EC que tienden a mostrar alteraciones en la composición de la microbiota intestinal y una respuesta inmune alterada incluso en aquellos pacientes con una dieta libre de gluten⁽¹³⁾.

En otro estudio con la administración del *Bifidobacterium breve* durante tres meses, se ayudó a restablecer la relación fisiológica de firmicutes/bacteroidetes, así como se encontró un aumento de actinobacteria⁽¹⁴⁾.

Conclusiones

- El tratamiento actual de la enfermedad celíaca es la dieta sin gluten de por vida.
- El tratamiento con probióticos no sustituye a la dieta sin gluten, pero puede atenuar los parámetros inflamatorios alterados en individuos celíacos y modificar la composición de su microbiota y contribuir a la recuperación de la homeostasis inmune en pacientes con EC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62:43-52.
2. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:121-6.
3. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in general population? *Ann Med*. 2010;42:557-61.
4. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
5. Caminero A, Pinto-Sánchez MI, Verdú EF. Microbiota en la enfermedad celíaca y trastornos relacionados en enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten: Clínicas Iberoamericanas de Gastroenterología y Hepatología. vol. 3. Elsevier; 2015. p. 53-80.
6. Forsberg G, Fahlgren A, Hörstedt P, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:894-904.
7. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:157-61.
8. Di Cagno R, Rizzello CG, Gagliardi F, Ricciuti P, Ndagijimana M, Francavilla R, et al. Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75:3963-71.
9. Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Sáenz de Miera LE, Rodríguez-Aparicio LB, et al. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie*. 2012;94:1724-9.
10. Galipeau H, McCarville J, Moeller S, Murray J, Alaedini A, Jabri B, et al. Gluten-Induced responses in NOD/DQ8 mice are influenced by bacterial colonization. *DDW* 2014;146:S-1-S-1099.

11. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013; 21: 167-73.
12. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, Corso L, Cherñavsky AC, Bellavite FP, et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47: 139-47.
13. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr.* 2014; 112: 30–40.
14. Quagliriello A, Aloisio I, Bozzi-Cionci N, Luiselli D, D’Auria G, Martínez-Priego LI, et al. Effect of *Bifidobacterium breve* on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: A Pilot Study. *Nutrients.* 2016; 8: 660.



APLICACIONES DE LOS PROBIÓTICOS EN DERMATITIS ATÓPICA

Dr. David Palacios Martínez

Dr. Francisco José Esteban González

¿De qué se trata y cuál es su importancia? Definición, epidemiología y repercusión socio sanitaria

La dermatitis atópica (DA) es una de las patologías cutáneas crónicas más frecuentes⁽¹⁻³⁾. Es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel que suele cursar en brotes^(1,2). Clínicamente se caracteriza por la aparición de prurito, xerosis y lesiones eczematosas (eritema, pápulas, excoriaciones, liquenificación, exudado, etc.^(1,2,4)). Supone una carga nosológica, psicológica y familiar importante⁽³⁾.

Los datos relativos a la incidencia y prevalencia real de la DA son heterogéneos. Según el autor consultado, su prevalencia puede oscilar entre el 5 y el 30% de la población general. Actualmente se estima que afecta a alrededor del 20% de los niños y el 10% de los adultos que viven en los países industrializados^(1-3,5). Se estima que aproximadamente el 50% de los niños que padezcan dermatitis atópica durante la infancia, continuarán padeciéndola en la edad adulta⁽²⁾. Su prevalencia está aumentando en los países en vías de desarrollo, especialmente en zonas urbanas^(1,2).

La dermatitis atópica se asocia a mayor riesgo de padecer alergia, asma y problemas mentales⁽³⁾.

Su etiopatogenia no ha sido totalmente esclarecida hasta el momento^(1,2). Actualmente se considera que determinados factores fisiopatológicos desempeñan un papel clave: diferentes alteraciones de las funciones de barrera de la piel, la pérdida de agua a través del estrato epidérmico, alteraciones en la respuesta inmunitaria, factores genéticos y diferentes estímulos ambientales^(1,2).

La carga nosológica de la DA comprende desde la aparición de prurito intenso, dolor, alteraciones del sueño, incluso puede acabar desencadenando episodios de estrés, ansiedad o depresión^(1,4,6). La DA se asocia a otras comorbilidades extracutáneas como pueden ser asma, rinoconjuntivitis alérgica o alergias alimentarias⁽¹⁾. Pero también existen evidencias que sugieren que los pacientes con DA presentan mayor riesgo de padecer linfomas, carcinomas epidermoides cutáneos, o epiteliomas basocelulares⁽¹⁾. Por tanto, puede llegar a repercutir de manera significativa sobre la calidad de vida de los pacientes y/o de sus familias^(1,4,6).

La repercusión económica de la DA incluye los gastos derivados de los tratamientos de tipo “over-the-counter” que pueden ser comprados sin receta médica (por ejemplo, cremas hidratantes, emolientes, etc.), de tratamientos farmacológicos tópicos o sistémicos prescritos por los médicos, los gastos derivados de las consultas médicas tanto en el nivel asistencial de Atención Primaria como en la Atención Especializada (derivaciones a los servicios de Dermatología, y visitas de los pacientes a los servicios de Urgencias y Emergencias), etc.^(4,6).

Algún estudio realizado en adultos asocia la presencia de DA con una mayor prevalencia de otras comorbilidades, tales como artritis, asma, alergias nasales, etc.^(4,6). Además, los pacientes con DA han demostrado acudir con mayor frecuencia a las consultas de Atención Primaria y de los servicios de Urgencias que los pacientes con otras afecciones cutáneas⁽⁴⁾. Comparados con otras patologías inflamatorias cutáneas crónicas, como la psoriasis, los pacientes con DA presentan mayor incidencia de asma y rinitis alérgica, frente a una mayor frecuencia de patología cardiovascular que se asocia a los pacientes con psoriasis⁽⁴⁾.

¿Cuáles son sus principales manifestaciones clínicas?

La DA se caracteriza por prurito asociado a la presencia de lesiones eccematosas (eritema, edema, pápulas, liquenificación, excoriaciones, etc.)^(1,2,7-9). Los pacientes con DA suelen presentar: prurito (es un síntoma prácticamente constante, tanto es así que su ausencia debe hacer replantearse el diagnóstico), lesiones eccematosas y liquenificadas (por la cronicidad, los brotes y el prurito),

es frecuente la presencia de los denominados estigmas de constitución atópica (signo de Dennie-Morgan, doble pliegue del párpado inferior, lengua geográfica, hiperlinealidad palmar, dermatografismo blanco, etc.)⁽⁷⁻⁹⁾.

Las manifestaciones clínicas de la DA varían dependiendo de la edad del paciente⁽⁷⁻⁹⁾ (véase tabla en página 42).

¿Cómo se diagnostica la dermatitis atópica?

El diagnóstico de la DA es eminentemente clínico. Actualmente no disponemos de un marcador bioquímico específico que permita realizar el diagnóstico con certeza.

Se han diseñado diferentes criterios diagnósticos para establecer el diagnóstico de dermatitis atópica. Entre ellos, los más ampliamente utilizados son los criterios propuestos por Hanifin y Rajka, y los desarrollados por el grupo de trabajo británico (véase tabla en página 43).

La American Academy of Dermatology ha sugerido los siguientes criterios diagnósticos para la DA⁽¹⁰⁾ (véase tabla en página 44).

En ocasiones puede ser preciso la realización de pruebas complementarias, que suelen resultar de mayor utilidad para establecer el diagnóstico diferencial con otras patologías (analítica con determinación de IgE, biopsia cutánea, pruebas epicutáneas, etc.)⁽⁷⁻⁹⁾.

¿Cuál es el diagnóstico diferencial?

Las principales patologías implicadas en el diagnóstico diferencial de la DA son la dermatitis seborreica, la dermatitis de contacto alérgica, la psoriasis y las dermatofitosis⁽⁷⁻⁹⁾.

Las principales pistas diagnósticas a favor del diagnóstico de dermatitis seborreica incluyen:

- La dermatitis seborreica suele presentar un inicio gradual, empeorar en invierno y en ambientes interiores secos, pudiendo mejorar o empeorar con la exposición solar⁽⁷⁻⁹⁾.
- Las lesiones de la dermatitis seborreica son lesiones bien definidas de color grisáceo-pálido o anaranjado-rojizas con escamas untuosas⁽⁷⁻⁹⁾. Pueden acompañarse de prurito de intensidad variable⁽⁷⁻⁹⁾.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas			
	DA del lactante (7-9)	DA Infantil (7-9)	DA Adulto (7-9)
Edad	6-8 semanas a 2 años	≥ 2 años hasta pubertad	A partir de la pubertad
Lesiones	Placas eritematosas, escamosas, descamativas muy pruriginosas	Múltiples brotes de lesiones eritematosas pruriginosas	Lesiones similares a las de otras etapas vitales
Localización de las lesiones	Frente y cuello (respetando las zonas seborreicas). Preferentemente en las mejillas Superficies extensoras de las extremidades Ingles y tronco	Fundamentalmente en pliegues y flexuras. Tronco, cuello y rostro Puede afectar zonas seborreicas, labios, región perioral o párpados	Frecuentemente en pliegues, rostro, cuello, y dorso de manos y pies
Predomina	Prurito	Liquenificación	-
Otros datos	En niños < 3 meses puede cursar con irritabilidad e insomnio (todavía no se ha desarrollado el reflejo de rascado)	Son frecuentes las manifestaciones atípicas: xerosis, pitiriasis alba (dartros volante), dermatitis friccional, queilitis descamativa, dermatitis palmoplantar juvenil, doble pliegue de Dennie-Morgan, intertrigo infraauricular, queratosis pilar	Presencia de estigmas de dermatitis atópica Son más frecuentes las infecciones cutáneas por <i>S. aureus</i> El estrés propio de la edad puede desencadenar o exacerbar brotes de DA Se puede asociar a liquen simple crónico, eccema numular y dishidrosis palmoplantar

Fuente: modificada de Palacios-Martínez D *et al*⁽⁷⁾, Guerrero-Fernández J *et al*⁽⁸⁾, y Conde-Taboada A *et al*⁽⁹⁾.

Tabla 2. Criterios diagnósticos	
Criterios de Hanifin y Rajka: 3 criterios mayores y 3 criterios menores ⁽⁷⁻⁹⁾	Criterios de Williams y Burney (Grupo de Trabajo Británico), 1994 ⁽⁷⁻⁹⁾
<p>Criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Morfología y distribución típica: <ul style="list-style-type: none"> · Adultos: liquenificación flexural · Niños: afectación de cara, flexuras y superficies de extensión ■ Cronicidad y recurrencias ■ Antecedentes familiares o personales de atopia 	<p>Necesario:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Patología cutánea pruriginosa en los últimos 12 meses (presente en el momento de la consulta, o explicada por sus padres)
<p>Criterios menores:</p> <p>Xerosis, ictiosis, hiperlinealidad palmar, queratosis pilar, reactividad cutánea en pruebas cutáneas (respuesta de tipo I), elevación de la IgE sérica, comienzo a edad temprana, incremento de infecciones cutáneas y déficit de inmunidad celular, dermatitis inespecíficas de manos y pies, eccema del pezón, queilitis, conjuntivitis recidivantes, doble pliegue de Dennie-Morgan, queratocono, catarata subcapsular anterior, oscurecimiento de párpados, palidez facial o eritema, pitiriasis alba, pliegues en la parte anterior del cuello, prurito con el sudor, intolerancia a la lana y disolventes de grasas, acentuación perifolicular, intolerancia a alimentos, evolución influida por factores emocionales y ambientales, dermografismo blanco o blanqueamiento retardado</p>	<p>Al menos 3 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Debut antes de los 2 años de edad (no usar en niños menores de 4 años). ■ Historia de afectación de flexuras (pliegues de los codos, huecos poplíteos, cara frontal de los tobillos, alrededor del cuello, mejillas en < 10 años) ■ Historia de piel seca en el último año ■ Dermatitis flexural visible o por fotografías (o eccema que afecte mejillas, frente y extremidades en niños < 4 años) ■ Historia personal de fiebre del heno, asma o atopia (o familiar atópico en primer grado si son menores de 4 años)
<p>Diagnóstico: ≥ 3 criterios mayores y ≥ 3 criterios menores.</p>	<p>Diagnóstico: criterio mayor y ≥ 3 criterios menores</p>

Fuente: modificada de Conde-Taboada A et al⁽⁹⁾.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la American Academy of Dermatology

Características esenciales: deben estar presentes. Si es completo, son suficientes para el diagnóstico	Prurito	
	Cambios eczematosos agudos, subagudos o crónicos	<p>Patrones específicos para la edad y típicos:</p> <p>Infantes y niños: compromiso facial, cuello y superficies extensoras</p> <p>A cualquier edad: lesiones actuales o previas en áreas flexionales</p> <p>Respeta regiones inguinal y axilar</p> <p>Curso crónico o recidivante</p>
Características importantes: se ven en la mayoría de los casos, soportan el diagnóstico	Comienzo a edad temprana	
	Atopia (reactividad a IgE)	
	Xerosis	
Características asociadas: ayudan a sugerir el diagnóstico, pero no son específicas de DA	Queratosis pilaris, ictiosis, hiperlinealidad palmar	
	Respuesta vascular atípica	
	Acentuación perifolicular, liquenificación, prurigo	
	Cambios oculares y/o periorbitales	
Exclusiones: el diagnóstico de certeza de DA depende de la exclusión de otras patologías, principalmente:	Lesiones periorales y/o periauriculares	
	Escabiosis	
	Dermatitis alérgica por contacto	
	Dermatitis seborreica	
	Linfoma cutáneo	
	Ictiosis	
Psoriasis		

Fuente: modificada de Vázquez C⁽¹⁾.

- De manera típica, la DA y la dermatitis seborreica afectan regiones anatómicas diferentes⁽⁷⁻⁹⁾.
- El diagnóstico diferencial entre DA y dermatitis seborreica en la infancia puede ser complicado en ocasiones (véase tabla en página 45)⁽⁷⁻⁹⁾.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial.

Dermatitis atópica ⁽⁷⁻⁹⁾	Dermatitis seborreica ⁽⁷⁻⁹⁾
Debuta a partir de los 3 meses de edad	Debut precoz (neonatal): <3 meses de edad
Antecedentes familiares de atopia	No antecedentes familiares de atopia
Prurito intenso, incoercible en ocasiones	Ausencia de prurito
Lesiones cutáneas en localizaciones típicas: mejillas, frente, cuello, superficies extensoras, ingles, etc.	Lesiones cutáneas en región retroauricular, área del pañal, cuero cabelludo (costra láctea), en pliegues Escamas grasientas de color parduzco

La dermatitis de contacto alérgica consiste en una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, desencadenada por el contacto con algún alérgeno⁽⁷⁻⁹⁾. El antecedente epidemiológico del contacto con alérgeno responsable es la principal pista diagnóstica⁽⁷⁻⁹⁾. Clínicamente las principales diferencias entre ambas entidades son:

- Las lesiones de la dermatitis de contacto alérgica suelen estar limitadas a las zonas de exposición al alérgeno responsable, siendo infrecuentes en superficies flexoras⁽⁷⁻⁹⁾.
- La dermatitis de contacto alérgica puede superponerse a una DA tras la sensibilización a productos químicos tópicos (neomicina, parabenos, etc.)⁽⁷⁻⁹⁾.

Respecto a la psoriasis, las dos manifestaciones clínicas que pueden plantear dudas diagnósticas con la dermatitis atópicas son la psoriasis en gotas y la psoriasis en placas.

La psoriasis aguda en gotas (guttata) es poco frecuente (<2%)⁽⁷⁻⁹⁾. Suele aparecer en adultos jóvenes⁽⁷⁻⁹⁾. Clínicamente se caracteriza por la aparición tras una faringitis estreptocócica de pequeñas lesiones numulares (en forma de gota), diseminadas y generalizadas, predominantemente en el tronco⁽⁷⁻⁹⁾. Tiene mayor tendencia a la resolución espontánea.

La psoriasis en placas crónica es más frecuente. Se caracteriza por la aparición de lesiones aisladas, localizadas en una o más zonas propensas (codos, rodillas, región sacroglútea, cuero cabelludo, palmas y plantas, etc.)⁽⁷⁻⁹⁾.

Las dermatofitosis consisten en la infección de estructuras queratinizadas (estrato córneo, uñas o pelo) por hongos⁽⁷⁻⁹⁾. En determinadas localizaciones pueden precisar diagnóstico diferencial con la DA⁽⁷⁻⁹⁾.

¿Cómo la tratamos? ¿Cuál es el tratamiento de la dermatitis atópica?

El manejo terapéutico de la DA precisa de medidas generales (fases iniciales o formas clínicas más leves), corticoides tópicos de potencia media o baja, inhibidores tópicos de la calcineurina y/o antihistamínicos⁽⁷⁻⁹⁾. Para el abordaje de los síntomas asociados a la dermatitis atópica y otras dermatosis existen otros tratamientos a base de ectoína sin corticoesteroides ni parabenos que son una alternativa eficaz para controlar los brotes⁽¹¹⁾, ofrecen un mejor control de los síntomas, especialmente prurito⁽¹¹⁾, son útiles como prevención, para reducir la frecuencia de los brotes⁽¹¹⁾, se pueden usar en cualquier parte del cuerpo⁽¹¹⁾.

Entre las medidas generales recomendadas en el tratamiento de la DA, encontramos:

- Realizar educación a los pacientes y sus familias, incidiendo especialmente en la cronicidad del proceso⁽⁷⁻⁹⁾.
- Deben evitarse la fricción y el rascado, y mantener las uñas cortas⁽⁷⁻⁹⁾.
- Debe mantenerse un adecuado estado de hidratación cutánea, utilizando para ellos baños con agua templada de unos 10 minutos de duración, secar la piel dando toques con la toalla (evitando frotar), y utilizar cremas emolientes no perfumadas⁽⁷⁻⁹⁾.
- Deben evitarse los factores agravantes tales como por ejemplo los ambientes muy secos y calurosos, y la ropa de lana (suele recomendarse utilizar ropa de lino o algodón)⁽⁷⁻⁹⁾.

En la siguiente figura, se expone el manejo farmacológico de la dermatitis atópica.

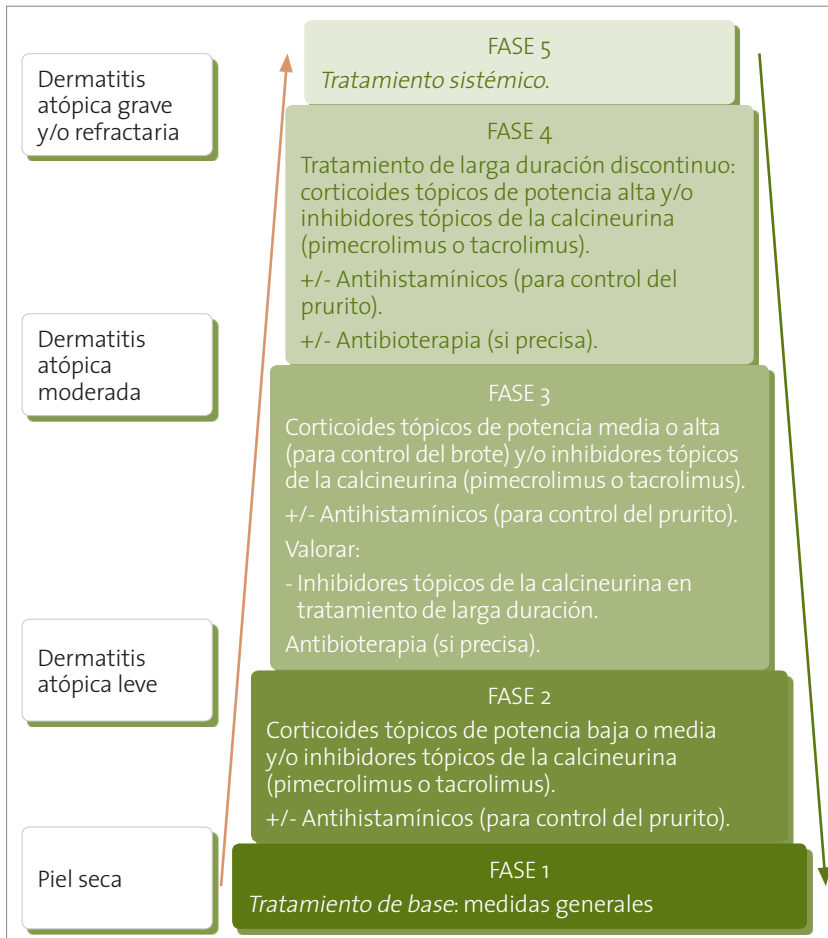


Figura 1. Manejo farmacológico de la dermatitis atópica. Modificado de Conde-Taboada A et al⁽⁹⁾ y de Boguniewicz M et al⁽¹⁾.

¿Qué evidencia científica existe respecto a la utilización de los probióticos en la dermatitis atópica?

Si realizamos una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed utilizando los descriptores en ciencias de la salud MeSH “Atopic Dermatitis” y “Probiotics”, y realizamos una búsqueda avanzada utilizando el operador booleano AND, la búsqueda bibliográfica quedaría: (“Dermatitis, Atopic” [Mesh]) AND “Probiotics” [Mesh]. El resultado de la búsqueda a finales de mayo de 2018 nos aporta 225 artículos publicados, recogidos en dicha

base de datos. De estos artículos, 15 son metaanálisis, 86 artículos de revisión, de los que 27 son revisiones sistemáticas, y 57 artículos que exponen los resultados de diferentes ensayos clínicos aleatorizados.

En dichos artículos fundamentamos los comentarios de este texto.

A pesar del volumen bibliográfico existente sobre la utilidad de los probióticos en el manejo terapéutico de la dermatitis atópica, actualmente dicha utilidad todavía es controvertida. Para intentar aportar algo de luz sobre dicha situación, nos basaremos únicamente en los textos descritos en el párrafo anterior, dado que son los que mayor evidencia científica aportan.

¿Podrían desempeñar algún papel los probióticos en el manejo de la dermatitis atópica? ¿Cuál sería?

El manejo habitual de la dermatitis atópica incluye el tratamiento de manera crónica con corticosteroides tópicos, antihistamínicos y, en ocasiones, antibióticos⁽³⁾. Dichos efectos adversos suelen ceder rápidamente tras la finalización de la aplicación de dichos tratamientos^(3,12). Incluso, el tratamiento prolongado con corticosteroides tópicos podría desencadenar brotes de dermatitis atópica en determinados pacientes⁽³⁾. Para intentar paliar dichos efectos secundarios se han desarrollado también otros fármacos como por ejemplo los inhibidores de la calcineurina. En este sentido, últimamente los probióticos están siendo valorados como una posible alternativa terapéutica, dada su seguridad, y podrían resultar de utilidad incluso en la defensa frente a otras bacterias patógenas^(3,12).

Diferentes grupos han desarrollado un metaanálisis para evaluar la efectividad de los probióticos en el manejo de la dermatitis atópica⁽³⁾.

Huang y cols. incluyeron un total de 1.070 niños con dermatitis atópica en el metaanálisis que realizaron⁽³⁾. Encontraron que los probióticos se asocian a una mejor puntuación obtenida en el índice SCORAD de gravedad de la dermatitis atópica, aunque encontraron una gran heterogeneidad en los estudios valorados al respecto⁽³⁾. Los datos hallados por Huang y cols. sugieren un beneficio general de la suplementación de los niños con dermatitis atópica, reduciendo de manera significativa la puntuación SCORAD en los niños con edades comprendidas entre 1-18 años⁽³⁾. En las últimas décadas

se ha profundizado en el conocimiento de las cepas de probióticos que mejoran la dermatitis atópica⁽³⁾. Passeron y cols. compararon la utilización de probióticos y prebióticos en niños con dermatitis atópica y descubrieron que ambos mejoraban de manera significativa la dermatitis atópica^(3,13). Diferentes cepas de *Lactobacillus* han demostrado tener efectos beneficiosos sobre la dermatitis atópica moderada-grave⁽³⁾. Drago y cols. sugieren que dicha mejoría clínica podría deberse a la restauración de la microbiota intestinal alterada^(3,14).

En 2013, Da Costa y cols. revisaron los ensayos publicados hasta esa fecha, encontrando que en la mayoría de ellos sugerían que los tratamientos adyuvantes con probióticos eran beneficiosos en los pacientes con dermatitis atópica^(3,15). Chang y cols. encontraron en su metaanálisis que tanto los probióticos como los prebióticos resultaron de utilidad en el manejo de la dermatitis atópica^(3,16). Szajewska y cols. incidieron en la necesidad de aportar datos sobre las cepas de probióticos, sugiriendo que los efectos beneficiosos sobre la dermatitis atópica dependían en mayor medida de la cepa concreta, que de un efecto común a todos los probióticos^(3,17,18). Si la microbiota intestinal es importante para la dermatitis atópica, deberíamos tener en cuenta también que las personas de diferentes lugares mantienen dietas diferentes, y es posible que también existan variaciones en su microbiota⁽³⁾. Dicha variabilidad de la microbiota intestinal podría explicar la diferencia existente en los probióticos entre pacientes de diferentes países^(3,19).

El trabajo realizado por Huang y cols. concluye que la utilización de probióticos podría tener un efecto potencial en la reducción del índice SCORAD en niños con dermatitis atópica⁽³⁾.

El metaanálisis desarrollado por Elazab y cols. incluye trabajos europeos, asiáticos, australianos y procedentes de Nueva Zelanda⁽⁵⁾. También analiza 10 estudios en los que se evalúa la administración de probióticos a mujeres embarazadas y 9 en los que se aportan a los recién nacidos tras el embarazo⁽⁵⁾. Elazab y cols. concluyen que la administración de probióticos en edad temprana reduce los niveles de IgE y el riesgo de sensibilización atópica en los niños pequeños⁽⁵⁾. No se encontraron diferencias significativas respecto a la administración prenatal o a los neonatos respecto a los niveles de IgE, pero la reducción del riesgo de atopia solo resultó significativa cuando los

probióticos fueron aportados a las embarazadas, y mantenidos posteriormente durante la infancia⁽⁵⁾. Elazab y cols. sugieren que dichos resultados son congruentes con la hipótesis de la higiene, que propone que el desbalance entre las respuestas inmunes de tipo Th1 y Th2 podría inducir el riesgo de desarrollar respuestas alérgicas mediadas por IgE⁽⁵⁾. Se ha postulado que la exposición a las bacterias comensales podría desempeñar un papel crucial en la polarización Th1/Th2 y la maduración óptima de los mecanismos de regulación inmunitarios⁽⁵⁾. Desde este punto de vista, los niños atópicos podrían tener un microbioma diferente al de los niños no-atópicos⁽⁵⁾. De este modo, la administración precoz de probióticos podría contribuir a mejorar la regulación apropiada del sistema inmunitario⁽⁵⁾. Los probióticos también podrían prevenir la atopia mediante la modulación de inflamación sistémica o local de bajo grado: se han encontrado niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva en niños con eccema y con alergia a las proteínas de la leche de vaca que han sido tratados con probióticos⁽⁵⁾. Elazab y cols. postulan que las diferencias encontradas en los diferentes estudios podrían deberse a las diferentes cepas de probióticos utilizadas en los estudios⁽⁵⁾. Navarro-López y cols. realizaron un ensayo clínico en 50 niños de edades comprendidas entre 4 y 17 años para evaluar si el tratamiento oral con probióticos puede reducir el índice SCORAD y la utilización de corticoides tópicos en niños con DA moderada⁽²⁰⁾. Se utilizaron las cepas *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347, and *Lactobacillus casei* CECT 9104. Navarro-López y cols. concluyen que la mezcla de dichas cepas resultaron efectivas para reducir el índice SCORAD y el uso de corticoides tópicos en la población estudiada (niños de 4-17 años con DA moderada)⁽²⁰⁾.

¿Qué complicaciones podrían presentarse en la evolución de la dermatitis atópica?

Actualmente no es posible predecir cómo evolucionará la dermatitis atópica de los pacientes. Puede tender a mejorar o incluso desaparecer con el paso del tiempo.

Las complicaciones más frecuentes de la DA son las infecciones secundarias⁽⁷⁻⁹⁾. Los gérmenes patógenos implicados con mayor frecuencia en dichas infecciones son:

- *Staphylococcus aureus*, provocando erosiones y costras graves⁽⁷⁻⁹⁾.
- Virus herpes simple, que puede causar el eccema herpético (potencialmente letal)⁽⁷⁻⁹⁾.

Otras complicaciones menos habituales incluyen: sensibilización a productos alérgenos tópicos, causando dermatitis de contacto alérgico, queratocono, cataratas, queratoconjuntivitis con infección herpética secundaria, úlceras corneales, etc.⁽⁷⁻⁹⁾.

¿Cuándo debemos derivar a Dermatología a los pacientes con dermatitis atópica?

Debemos derivar a los pacientes con DA para valoración por Dermatología en las siguientes situaciones:

- Dudas diagnósticas⁽⁷⁻⁹⁾.
- Eccema agudo, de comienzo brusco con lesiones vesículo-ampollosas⁽⁷⁻⁹⁾.
- Eccema persistente en la misma localización⁽⁷⁻⁹⁾.
- Eccema recurrente en la misma localización⁽⁷⁻⁹⁾.
- Eccema que no responde al tratamiento tópico⁽⁷⁻⁹⁾.
- Eccema extenso⁽⁷⁻⁹⁾.
- Eccema sobreinfectado⁽⁷⁻⁹⁾.
- Eccema con otros síntomas asociados⁽⁷⁻⁹⁾.
- Eccema en niños con otras patologías: inmunodeficiencias y otro⁽⁷⁻⁹⁾.

Puntos claves para el médico de Atención Primaria

- La dermatitis atópica es una patología inflamatoria crónica cutánea que evoluciona en brotes. Representa un motivo de consulta dermatológico frecuente en Atención Primaria. Supone una carga nosológica, psicológica y familiar significativa.
- Su diagnóstico se basa en la presencia de prurito y lesiones eritemato-descamativas en localizaciones típicas que varían de acuerdo a la edad del paciente. Se han diseñado varios criterios diagnósticos para que sirvan de ayuda para

realizar el diagnóstico: los criterios diagnósticos propuestos por Hanifin y Rajka, los criterios diagnósticos del grupo de trabajo británico, y los criterios diagnósticos de la American Academy of Dermatology.

- El manejo de la dermatitis atópica se basa en la educación del paciente y los familiares, y la utilización de emolientes y determinados fármacos: corticoides tópicos o sistémicos, antihistamínicos, inhibidores tópicos de la calcineurina, y otros tratamientos como cremas a base de ectoína, sin parabenos, que han demostrado su eficacia para proteger a las células frente a la deshidratación y reducir la inflamación, etc.
- De acuerdo a la evidencia aportada por diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis, los probióticos pueden resultar de utilidad como tratamiento adyuvante de la dermatitis atópica moderada, especialmente en niños a partir de un año.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boguniewicz M, Alexis AF, Bec LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies. *J Allergy Clin Immunopatol Pract*. 2017; 5: 1519-31.
2. Hajar T, Gontijo JRV, Hanifin JM. New developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Deramtol*. 2018; 93: 104-7.
3. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cell Infec Microbiol*. 2017; 7: 392.
4. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data form the 2013 National Health and Wellnes Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78:54-61.
5. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, an asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*. 2013; 132: e666.
6. Adamson AS. The economic burden of atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1027: 79-92.
7. Palacios-Martínez D. Dermatitis eritemato-descamativas: dermatitis atópica. En Palacios Martínez D (coord.). *Atención a problemas de piel*. DPC-Semergen; 2017. p. 117-22.
8. Guerrero-Fernández J, Guerrero-Vázquez J. Dermatitis atópica [Monografía en Internet]. Guerrero-Fernández J: PEDiátrica [en línea] [actualizado en junio 2008; consultado el 12/05/2018]. Disponible en: <http://www.webpediatria.com/infopadres/pdf/dermatopica.pdf>
9. Conde-Taboada A, González-Barcala FJ, Toribio J. Dermatitis atópica infantil: revisión y actualización. *Actas Dermosifilogr*. 2008; 99: 690-700.
10. Wilkowska A, Grubska-Suchanek E, Nowicki R. Evaluation of safety and efficacy of Dermaveel in treatment of atopic dermatitis. *Alergologia Polska* 2015; 2: 128-133. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2353385415001167>
11. Vázquez C. Recopilación de criterios diagnósticos. 2012; 65.

12. Troti CR, Eichenfield LF, Logan K, Proudfoot L, Schmitt J, Lara-Corrales I, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada. The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76: 281-5.
13. Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Probiotics and symbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy*. 2006; 61: 431-7.
14. Drago L, Iemoli E, Rodighiero V, Nicola L, De Vecchi E, Piconi S. Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis. *Ann Nutr Metab*. 2010; 57: 16-9.
15. Da Costa BI, Accioly E, de Carvalho PP. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literatura review. *Nutr Hosp*. 2013; 28: 16-26.
16. Chang HY, Chen JH, Chang JH, Lin JC, Lin CY, Peng CC. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: an updated meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017; 12: e171579.
17. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis. *J Pediatr*. 2003; 142: 85.
18. Szajewska H, Shamir R, Turck D, van Goudoever JB, Mihastch WA, Fewtrell M. Recommendations on probiotics in allergy prevention should not be based on pooling data from different strains. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 1422.
19. Zhang YM, Chu P, Wang WJ. PRISMA-combined alpha-blockers and antimuscarinics for ureteral stent-related symptoms: a meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96: e6098.
20. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, Carrión-Gutiérrez M, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatol*. 2018; 154: 37-43.



APLICACIONES DE LOS PROBIÓTICOS EN LA OBESIDAD

Dra. Mercedes Ricote Belinchón

Dra. Elena Pejenaute Labari

¿Cómo y cuándo se diagnostica?

La obesidad se define por un porcentaje de masa grasa (MG) superior al 25% en hombres y al 33% en mujeres. Cuando no podemos medir la MG, utilizamos el índice de masa corporal (IMC) o el perímetro de cintura (PC)⁽¹⁾.

Pero tenemos que tener en cuenta que el IMC no nos informa de la distribución de la grasa corporal ni diferencia entre masa magra y masa grasa. Además, es un mal indicador en sujetos de baja estatura, edad avanzada, musculados, con retención hidrosalina o gestantes. Cuando el IMC es $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ no se considera útil la medición del PC⁽¹⁾.

Tabla 1. Clasificación de la obesidad. IMC

Clasificación de la obesidad ⁽²⁾	IMC
Normal	$< 25 \text{ kg/m}^2$
Sobrepeso	$\geq 25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$
Obesidad leve o clase I	$30-34,9 \text{ kg/m}^2$
Obesidad moderada o clase II	$35-39,9 \text{ kg/m}^2$
Obesidad grave, mórbida o clase	$\geq 40 \text{ kg/m}^2$

Adaptada de Garvey WT *et al*⁽²⁾.

Tabla 2. Clasificación de la obesidad. Perímetro abdominal

Perímetro abdominal
Obesidad abdominal (perímetro abdominal en bipedestación y sobre la cresta ilíaca)
$\geq 102 \text{ cm}$ en hombres
$\geq 88 \text{ cm}$ en mujeres
No se considera útil medir el PC cuando el IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$

Adaptado de Lecube A *et al*⁽¹⁾.

¿Es importante la obesidad?

La obesidad es una de las enfermedades más prevalentes, pero está infradiagnosticada e infratratada a pesar de su alto índice de morbimortalidad.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de obesidad casi se ha duplicado. En España, con datos del 2014-2015, en población de 25-64 años la prevalencia del sobrepeso (IMC 25,0-29,9) alcanza al 39,3%, siendo más elevada en varones que en mujeres (46,5% / 32,1%) y la prevalencia global de obesidad (IMC > 30) se estima en el 21,6%, también más elevada en varones que en mujeres (22,8% / 20,5%). Además, se sabe que tanto el sobrepeso como la obesidad aumentan significativamente con la edad⁽³⁾.

La obesidad no solo es importante por su gran prevalencia y el aumento que venimos viendo desde hace años, sino que, además, tenemos que tener en cuenta la asociación de la obesidad con otras morbilidades. Ya sabemos que la obesidad es una causa prevenible de algunos cánceres como el cáncer de colon y recto, el de mama en mujeres posmenopáusicas, de endometrio, riñón, esófago y páncreas. Y la obesidad es el principal factor de riesgo para el síndrome de apnea hipoapnea del sueño. También se relaciona con los trastornos del estado anímico y la ansiedad, incrementando la probabilidad de padecerlos en pacientes obesos en un 25%. En los sujetos con obesidad mórbida la prevalencia de hígado graso no alcohólico llega al 100%. También se ha asociado a otras patologías como la artrosis de cadera y rodilla y de otras articulaciones no de carga como las manos⁽¹⁾.

Si hablamos de los factores de riesgo cardiovascular, la obesidad ha demostrado en distintos estudios su asociación con la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia y los valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y la prediabetes⁽⁴⁾.

¿Qué beneficios podemos tener al lograr una bajada de peso en un paciente obeso?

La pérdida de un 5-10% del peso en un obeso junto con los cambios mantenidos en el estilo de vida, producen una serie de beneficios en otras patologías asociadas como⁽¹⁾: reduce hasta un 1 % la

HbA1c y las necesidades farmacológicas para la diabetes, así como disminuye la presión arterial y la necesidad de tratamiento antihipertensivo⁽⁵⁾ e incrementa la sensación de bienestar y la capacidad funcional.

Perder entre 2,5 y 5,5 kg de peso tras dos años reduce el riesgo de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) un 30-60%. Tras cirugía bariátrica existe una reducción de eventos cardiovasculares mortales y no mortales, con resultados favorables en mortalidad global, diabetes, factores de riesgo cardiovascular, cáncer, síndrome de apnea hipopnea del sueño, dolor articular y calidad de vida⁽⁶⁾.

También se sabe que un aumento de 5 kg/m² en el IMC aumenta significativamente la mortalidad para DM2, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad respiratoria y cáncer⁽¹⁾. A partir de los 18 años en las mujeres y de los 20 años en los varones, las ganancias modestas (≥ 5 kg) aumentan el riesgo de enfermedades del corazón y DM2, independientemente del IMC inicial⁽¹⁾.

¿Qué factores están asociados a la obesidad?

La fisiopatología de la obesidad es compleja, y en ella intervienen múltiples factores. Estos factores asociados a la obesidad podemos dividirlos entre clásicos como la edad, el sexo (disminución de las hormonas anabólicas y estrógenos en la menopausia), la genética (múltiples variantes génicas), el sedentarismo, el comportamiento alimentario, determinados fármacos (antidiabéticos, anticonceptivos, antihistamínicos y psicotrópicos), la disfunción hipotálamo-hipofisaria y algunas enfermedades endocrinas⁽¹⁾.

Y otros más recientemente asociados son: la crono disrupción (desfase horario, cambios del ciclo sueño-vigilia y privación de sueño), la epigenética y programación fetal (desnutrición y sobrealimentación materna), la enfermedad psiquiátrica independiente del tratamiento, el estrés tanto crónico como incontrolado, la microbiota intestinal (predominio de firmicutes sobre bacteroidetes, una microbiota poco diversa), los disruptores endocrinos (bisfenol A, ftalatos, pesticidas e insecticidas), el patrón alimentario (exceso de grasas y azúcares refinados, consumo insuficiente

de frutas y verduras), un estatus socioeconómico desfavorecido y un ambiente obesogénico (dispersión urbana, disponibilidad de comida...) ⁽¹⁾.

¿Qué relación existe entre la microbiota y la obesidad?

Sabemos que la microbiota intestinal influye en la homeostasis del epitelio intestinal, desarrollo del sistema inmunitario, protección frente a patógenos o metabolismo de fármacos. Participa en la fermentación de componentes indigeribles de la dieta por el huésped. Además, también interviene en la síntesis de micronutrientes como vitamina K, vitamina B12 y ácido fólico, en la absorción de electrolitos y minerales y en la producción de ácidos grasos de cadena corta ⁽⁷⁾.

Las alteraciones de la microbiota por sí solas pueden causar aumento de peso. Esto se ha visto en estudios en ratones donde la microbiota derivada de ratones genéticamente obesos o que han desarrollado obesidad a través de la dieta puede provocar acumulación de grasa sin un incremento en la ingesta. Esto es producido por dos mecanismos distintos por los cuales la microbiota puede influir en la obesidad: por alteración de la homeostasis energética del huésped y por un aumento de la inflamación sistémica ⁽⁸⁾.

La alteración de la homeostasis energética del huésped se produce por distintas vías: un mayor aprovechamiento de monosacáridos que habitualmente no serían digeribles, una mayor producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), promoviendo el depósito de triglicéridos en los adipocitos (por la disminución de la hormona fasting-induced adipocyte factor que inhibe la lipoproteinlipasa encargada de la acumulación de triglicéridos en los adipocitos) y la supresión de la liberación de la AMP (activated protein kinase) lo que conduce a cetogénesis y potenciación de la lipogénesis y síntesis de colesterol y triglicéridos ⁽⁸⁾.

Por otro lado, se ha visto que en estudios en ratones con una dieta rica en grasas se produjo un incremento de la proporción de bacterias gramnegativas en la microbiota intestinal y un aumento de la absorción intestinal de los lipopolisacáridos, generando la

llamada “endotoxemia metabólica”, muy relacionada con la inflamación crónica y con otras enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad.

¿Qué tipo de microbiota se asocia con la presencia de obesidad?

Definimos microbiota como el conjunto de comunidades de microorganismos vivos colonizadores del intestino. El 80-90% de estos microorganismos corresponde a bacteroidetes (gramnegativos, e.g. *Bacteroides* y *Prevotella*) y firmicutes (grampositivos, e.g. *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*), y en menor proporción actinobacterias (gramnegativas, e.g. *Bifidobacteria*) y proteobacterias (gramnegativas, e.g. *Helicobacter*, *Escherichia*)⁽⁸⁾.

Distintos estudios han relacionado que la presencia de ciertas cepas de microorganismos está más asociada con la presencia de obesidad. En modelos animales se ha podido concluir que el aumento en la proporción de bacterias grampositivas (firmicutes) en detrimento a las gramnegativas (bacteroidetes, actinobacterias y proteobacterias) se relaciona con la presencia de obesidad^(8,9).

¿Estarían indicados el uso de probióticos en el tratamiento de la obesidad?

El abordaje clásico de la obesidad consiste en instaurar cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio), algunos fármacos y la cirugía bariátrica para los casos más graves. El tratamiento convencional con alimentación y actividad física tiene como principal limitación su escasa eficacia, tanto a corto como a largo plazo. Los cambios en la dieta pueden modificar la microbiota hasta el 57%⁽¹⁰⁾.

Los mecanismos de acción de los probióticos asociados al control de la obesidad podrían ser: la modulación de las funciones de la microbiota endógena que afecta a su interacción con el huésped, la exclusión por competición de patógenos, la mejora de la función de la barrera epitelial y otras respuestas inmunes innatas, la modulación de la absorción y excreción de grasa, la reducción de la endotoxemia y la inflamación y la modulación de numerosos genes implicados en la lipogénesis hepática o en la lipólisis de tejido adiposo^(11,12).

En una revisión sistemática se examinó el efecto de la administración de suplementos probióticos en el peso corporal, el IMC, masa grasa y porcentaje de grasa en pacientes con sobrepeso y obesos. De un total de 15 ensayos aleatorios controlados, en 13 estudios informaron cambios en el peso corporal y en el IMC; en 7 mostraron cambios en el porcentaje de masa grasa y en 5 cambios en la masa grasa. La suplementación de la dieta con probióticos produjo una reducción del peso corporal, del IMC y en el porcentaje de masa grasa que, aunque discretos, fueron estadísticamente significativos. La suplementación probiótica también redujo la masa de grasa corporal, pero no de forma significativa⁽¹³⁾.

En estudios en animales con una cepa bacteriana, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* CECT 8145 (BPL1), se redujeron significativamente los lípidos totales y los triglicéridos, ejerciendo efectos antioxidantes en el nematodo. Además, también se observaron cambios en la modulación de la energía y el metabolismo de los lípidos, así como en el metabolismo de la grelina (saciedad)⁽¹⁴⁾.

Hay estudios en humanos que han demostrado los efectos beneficiosos de los microorganismos probióticos en los parámetros del síndrome metabólico y otros riesgos cardiovasculares.

En un estudio para evaluar los efectos sobre el perfil lipídico, el metabolismo de la glucosa y las citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral α e interleucina 6) que tiene el consumo del probiótico *B. lactis* HN019 durante 45 días, obtuvo que la ingesta diaria de $2,72 \times 10^{10}$ unidades formadoras de colonias de *B. lactis* HN019 mostró una reducción significativa en el índice de masa corporal ($P = 0,017$), colesterol total ($P = 0,009$) y lipoproteína de baja densidad ($P = 0,008$) en comparación con los valores basales y del grupo de control. Además, se observó una disminución significativa en las citocinas proinflamatorias del factor de necrosis tumoral α ($P = 0,033$) e interleucina 6 ($P = 0,044$)⁽¹⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64: 15-22.
2. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JL, Bray GA, Dagogo-Jack S, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014; 20: 977-89.
3. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69: 579–87.
4. Sangrós FJ, Torrecilla J, Giráldez-García C, Carrillo L, Mancera J, Mur T, et al. Asociación de obesidad general y abdominal con hipertensión, dislipemia y presencia de prediabetes en el estudio PREDAPS. *Rev Esp Cardiol.* 2018; 71: 170-7.
5. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults. *Circulation.* 2014; 129: S102-38.
6. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012; 307: 56-65.
7. Fukuda S, Ohno H. Gut microbiome and metabolic diseases. *Semin Immunopathol.* 2014; 36: 103-14.
8. Fontané L, Benaiges D, Goday A, Llauradó G, Pedro-Botet J. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clin Investig Arterioscler.* 2018. In press.
9. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol.* 2014; 5: 1-10.
10. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients.* 2012; 4: 1095-119.

11. Prados-Bo A, Gómez-Martínez S, Nova E, Marcos A. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. *Nutr Hosp.* 2015; 31: 10-8.
12. Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61: 160-74.
13. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmsaeth J. Effects of probiotics on anthropometrics. *Obesity Reviews.* 2018; 19: 219–32.
14. Martorell P, Llopis S, González N, Chenoll E, López-Carreras N, Aleixandre A, et al. Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 Reduces Fat Content and Modulates Lipid Metabolism and Antioxidant Response in *Caenorhabditis elegans*. *J Agric Food Chem.* 2016; 64: 3462–72.
15. Bernini LJ, Simao AN, Alfieri DF, Batisti MA, Lourenço N, Hoch C, et al. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. *Effects of probiotics on metabolic syndrome. Nutrition.* 2016; 32: 716–9.

TEST DE EVALUACIÓN

Para la realización del test de evaluación de esta actividad formativa hay que acudir a la siguiente página web: www.manejopractico-paciente.com

En dicha página tendrá que registrarse como alumno siguiendo las indicaciones. Una vez que tenga acceso, podrá elegir la actividad formativa de la que quiere examinarse. Para realizar el test de evaluación dispondrá de un tiempo estimado de 60 minutos de duración.

El test de evaluación se compone de 24 preguntas con 5 opciones de respuesta, siendo solo una de ellas válida. Para aprobar tiene que responder de forma correcta al 80 % de las preguntas y tiene dos intentos para superar dicho examen.

Cuando la Comisión de Formación Continuada acredite esta acción formativa, si ha superado el curso podrá descargarse un diploma en el que se especifican los créditos concedidos.

Con la colaboración de

-Heel