

# Probióticos de nueva generación

Carlos Castañeda Guillot<sup>1</sup>

## Resumen

La microbiota intestinal desempeña un papel decisivo en la homeostasis del intestino y su desequilibrio es considerado determinante en la patogenia de enfermedades intestinales y sistémicas. Así mismo, los argumentos para la modulación de la microbiota y los fundamentos para el uso de los denominados Probióticos de Próxima Generación, son actualizados. Los mismos son expresión de los nuevos conocimientos alcanzados en los años más recientes, con los métodos multiómicos para diagnóstico y terapéutica de las referidas enfermedades. Las promisorias estrategias bioterapéuticas propuestas con el uso de los Probióticos de Nueva Generación para las enfermedades relacionadas con disbiosis son revisadas.

## Palabras clave

Microbiota intestinal, disbiosis, modulación, probióticos próxima generación.

## ■ INTRODUCCIÓN

Los conocimientos más recientes relacionados con la repercusión del microbioma intestinal en la salud y la enfermedad, han desencadenado un sobresaliente interés para la comunidad médica científica en los últimos años. Así mismo, se han creados nuevos retos basados en la demostración de las múltiples funciones que son desarrolladas por los elementos que integran el Ecosistema Intestinal. En este contexto, la constitución de la microbiota intestinal (MI), formada por microorganismos comensales con predominio de bacterias anaeróbicas y en menor proporción hongos, virus y eucariotas, desempeña un papel decisivo para lograr el equilibrio de su ecosistema y mantener la relación simbiótica microbiota-huésped.<sup>(1)</sup> Por otra parte, la existencia de un estado de «normobiota» permite mantener la integridad de la microbiota intestinal y participar en forma adecuada en la homeostasis del

intestino. El desequilibrio en la composición y diversidad de la microbiota determina la aparición de distintas enfermedades relacionadas con inflamación crónica, de localización intestinal o extraintestinal.<sup>(1,2)</sup>

En esta dirección, la modulación de la MI representa un arma terapéutica desarrollada en los últimos años con el objetivo de actuar sobre los eventos de inflamación que ocurren en las distintas afecciones consecuencia de disbiosis intestinal, sustentado este conocimiento por los novedosos métodos de biología molecular de nueva generación, con estudios experimentales, al poner en evidencia la composición y desequilibrio producido en la MI unido al valor de los probióticos de nuevo tipo, denominados emergentes o de nueva generación (PNG) para tratamientos preventivos y curativos, que no se corresponden con los probióticos tradicionales conocidos, cuyo efecto es catalogado como marginal.<sup>(3)</sup> Estos referidos probióticos de próxima generación son especies de bacterias comensales, cuyo efecto es restablecer o mejorar la resistencia a la colonización.<sup>(4)</sup>

El objetivo de este artículo es revisar los criterios más actuales relacionados con la microbiota intestinal y su papel en la fisiopatología de enfermedades intestinales y

1. Médico. Catedrático Emérito. Profesor Principal Titular. Analista de Investigación. Profesor Consultante. Investigador Titular Universidad Regional Autónoma de Los Andes. (UNIANDES). Facultad de Ciencias Médicas Campus Universitario Vía Baños Km 5 y medio, Ambato, Tungurahua, Ecuador.

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Medicina Calixto García, Cuba

Autor corresponsal: ccastanedag14@gmail.com

sistémicas que argumenta la importancia sobre la necesidad de los PNG como tratamiento para dichas patologías.

## ■ MÉTODOS

Se revisaron las publicaciones sobre Probióticos de Nueva Generación en inglés y español en las bases de datos PubMed, Google Scholar; SCIELO y Latindex de los últimos cinco años, desde enero 2015 a julio 2019. Los términos usados fueron microbiotas, microbiota intestinal, estudios ómicos, disbiosis, modulación, probióticos de próxima generación.

## ■ DESARROLLO

En el humano se distinguen distintas microbiotas, como la gastrointestinal, vaginal, piel y cavidad oral. La más trascendente es la gastrointestinal o microbiota intestinal, formada principalmente por una densa y compleja población de microorganismos bacterianos, y en menor proporción hongos, virus y eucariotas. En años recientes, desde el 2010, se han desarrollados importantes estudios especializados que han identificado los principales elementos de constitución de la «microbiota fúngica» o «microbiota micótica» y en menor proporción el «viroma intestinal», con investigaciones de interés sobre su composición por reconocidos expertos.(5)

En este contexto, nuevas microbiotas han sido descritas, como la microbiota ORL (oído, nariz, garganta)(6) y la microbiota urinaria,(7) resultado de los estudios con las nuevas técnicas de biología molecular fundamentadas en las técnicas de secuenciación de nueva generación, la cual consta de dos etapas principales: 16S basada en ARNr del gen bacteriano y análisis bioinformático.(2)

El aporte de la Ciencia relacionado en el estudio del Genoma Humano ha generado el desarrollo de los llamados estudios «ómicos», también llamados «multiómicos» que han abierto nuevas rutas de investigación para el conocimiento de las diversas microbiotas, y en especial las concernientes al microbioma intestinal, su microbiota y vías terapéuticas fundamentadas en los conocimientos alcanzados en la patogenia de distintas afecciones.(8,9)

Los estudios multiómicos han permitido identificar los rasgos de la ecología microbiana al permitir precisar, mediante la metagenómica de su composición, la metabolómica de su funcionalidad, la metaproteómica de sus genes y expresión y la metatranscriptómica sobre información de las redes reguladoras. La aplicación de estos métodos, con cada una de las técnicas establecidas ha sido muy útil para el conocimiento de los mecanismos que intervienen en la fisiología y fisiopatología digestiva, con un enfoque particular, único sobre la microbiota y su repercusión en el huésped, cuya actuación no se obtiene por los métodos de cultivo.(9,10)

## DISBIOSIS

El intestino del hombre normalmente alberga

aproximadamente  $10^{14}$  organismos bacterianos de hasta más de 1000 especies diferentes. Se considera que es estable cuando mantiene su diversidad y la abundancia en su composición con predominio de población bacteriana simbiótica, con efecto beneficioso y en menor proporción de bacterias potencialmente patógenas, denominadas patobiontes.(2)

En la microbiota intestinal ocurren alteraciones en su composición y diversidad, desarrolla un estado de desequilibrio microbiano. Este estado es denominado «disbiosis», el cual se comporta como una alteración funcional cuantitativa y cualitativa de la MI con respuesta por parte del huésped. Esta afectación puede ser producida por aumento de bacterias patógenas, que puede llegar a ser excesivo, deficiencia de bacterias comensales o bien total alteración de la microbiota. Por otra parte, el desequilibrio puede ocurrir a expensas del aumento de patobiontes (microorganismos bacterianos potencialmente patógenos). (11)

Se ha postulado por Cani el término de microbiomegnosia en relación al conocimiento de los microbios de nuestro microbioma intestinal, tal se hizo en el pasado siglo con el término farmacognosia para señalar la fuente para diseñar medicinas, teniendo como elemento esencial a las plantas y el conocimiento adquirido al respecto.(7) Este concepto es fundamental para reconocer los eventos de la fisiología del ecosistema intestinal.

La disbiosis de la MI es un factor determinante para modificaciones de sus diferentes mecanismos, como el equilibrio del sistema inmune, la regulación de energía, función de permeabilidad intestinal, respuesta proinflamatoria, entre otros, como sucede en enfermedades intestinales y sistémicas. Entre las primeras, las infecciones intestinales (virales, bacterianas y parasitarias), daño por el uso de antibiótico, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrosante, enfermedad celíaca y eccema atópico, entre otras.(12) Entre las sistémicas sobresalen las relacionadas con el síndrome metabólico,(13) como enfermedad por hígado graso, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, obesidad y enfermedades neuropsiquiátricas.(14,15)

## PROBIÓTICOS

El término probiótico fue descrito por Lily y Stilwell en 1965 y en el curso de los años siguientes, distintos expertos aportaron diferentes conceptos para definir los probióticos. En 2014, la Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos (ISAPP, sigla en inglés), postuló “los probióticos orales son microorganismos vivos, que después de su ingestión en un número específico ejercen beneficios para la salud del huésped, más allá de aquellos que son inherentes a la nutrición básica”.(16)

Hasta el presente el número de probióticos disponibles preparados por la industria farmacéutica no son numerosos, son heterogéneos y en ocasiones inconsistentes,

los cuales responden a una gamma limitada de microorganismos bacterianos, principalmente los géneros *Lactobacillus* y *Bifidum* y solo uno de levadura, el *Saccharomyces boulardii*. Sobre algunos de ellos se han argumentado criterios beneficiosos basados en la evidencia. (17,18) El nuevo término de PNG se superpone al concepto emergente de productos bioterapéuticos vivos. Estos nuevos productos serán procesados por la industria farmacéutica para uso exclusivo como medicamento,(3) a diferencia de los probióticos bacterianos clásicos, que son usados en general, en productos alimenticios con valor nutritivo, al ser asociados muchos de ellos a alimentos, como el yogur, leches acidificadas o quesos.

## PROBIÓTICOS DE NUEVA GENERACIÓN

Como los Probióticos de Nueva Generación (PNG) se han venido desarrollando en el curso del último decenio resultado de los aportes alcanzados en las investigaciones del microbioma intestinal en ratones y en humanos, que han puesto en evidencia el daño producido por la disbiosis presente en la microbiota intestinal, asociado a las referidas enfermedades intestinales y sistémicas, con la necesidad de disponer de nuevos y distintos microorganismos bacterianos como bioterapéuticos. Estos probióticos aún no se han aplicado en humanos.(19) Los estudios más destacados se han desarrollado en dos centros de investigación en Alemania y un tercero en Dinamarca, en el cual se han aislado más de 100 cepas de bacterias relacionadas con distintas enfermedades y de posible efecto probiótico.(20)

En el mercado farmacéutico hay muchos diferentes tipos y marcas de probióticos, en especial bacterias productoras de ácido láctico. Estos incluyen *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. sporogens*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. delbrueckii*, *L. salivarius*, *L. johnsonii*, y *L. acidophilus*, entre otros; que presentan, cada uno, diferentes características, que no están registrados en su mayoría como medicamentos. Se reconocen sus efectos beneficiosos en la gastroenteritis, inhibición de toxinas de bacterias patógenas, en la promoción de la normalidad celular del intestino y en la longevidad, lo que determina en dichas bacterias el efecto probiótico, al fomentar la salud. Sin embargo, a veces los probióticos contenidos en los alimentos no ejercen su función, al no cumplir los requisitos establecidos de productos para uso terapéutico, pues en gran número pueden ser potencialmente destruidos por la acidez gástrica y no logran acceso al intestino.(21)

Por otra parte, la modulación de la microbiota intestinal adquiere un nuevo enfoque, basado en las experiencias acumuladas en estudios e investigaciones de los últimos 25 años, al ser demostrado el papel de la disbiosis como causa determinante o asociada a distintas enfermedades, para lo cual el uso de los probióticos existentes es limitado. Este estado será superado al disponer, de nuevos probióticos específicos, que resuelvan el desequilibrio de la microbiota, a través de la recuperación de cepas específicas,

disminuidas o categorizadas en la fisiopatología de los eventos que participan en la producción de las diferentes afecciones citadas con anterioridad. En este sentido, los PNG serán susceptibles de ser usados como nueva alternativa para la modulación de la microbiota intestinal y considerados como promotores de salud, tal como sucede, con algunos de ellos en sus respectivos anfitriones, donde han sido aislados.(22)

Al ampliar la evaluación del impacto de los criterios expuestos sobre los probióticos prescritos tradicionalmente y con enfoque crítico, resulta en general poco significativa la mejoría de distintas enfermedades asociadas a disbiosis. Por este motivo surgió la necesidad de buscar soluciones específicas para los efectos demostrados en la patogenia de afecciones sistémicas relacionadas con la microbiota intestinal.(23)

Por lo tanto, ha sido planteada con urgencia la necesidad del desarrollo de probióticos y prebióticos de próxima generación, diseñados para combatir eventos específicos, como el control de la insulina, reversión de la obesidad, reducción de la inflamación, protección contra infecciones y efecto sobre el cáncer, exponentes de la estrategia sobre la utilidad de disponer de probióticos novedosos, con un enfoque de próxima generación, bajo el criterio de indicación específica validada para enfermedades producidas por inflamación crónica, el cual es resultado de la composición de la relativa abundancia de los diferentes phyla de la microbiota intestinal. El balance fisiológico entre los phyla es esencial para mantener la normalidad de las funciones de la microbiota, como la permeabilidad intestinal y el equilibrio del sistema inmune de la mucosa del intestino. Por ejemplo, el incremento de Proteobacterias produce aumento de liposacáridos (LPS) que pueden mejorar la inflamación y regular el balance de la inmunidad innata y adquirida. Por otra parte, los LPS producidos por Bacteroidetes tiene un efecto antagonista, al no mostrar efecto estimulante sobre las células inmunes. (24)

## ANTECEDENTES DE PNG

El microbioma intestinal representa a la luz de los conocimientos más recientes la fuente de los PNG. Se han desarrollado distintas experiencias por instituciones científicas a nivel del orbe. En este contexto es de interés hacer referencia lo reportado en 2017 por «Chris Hansen» como institución científica de Dinamarca, fundada hace más de 140 años, con extensiones en Asia y África, al reportar los resultados de estudios elaborados en su laboratorio en modelos de cultivo, sobre la obtención de 100 cepas procedentes del microbioma humano. Las mismas se caracterizan por la seguridad evaluada y estar disponibles para su producción y formulación en combinaciones en productos nuevos por la industria farmacéutica como PNG de alta calidad, como cepas únicas o multicepas, lo que representó un novedoso aporte de trascendencia a la Ciencia para su aplicación bioterapéutica. Entre los mismos se relaciona BB12®, la

Bifidobacteria mejor documentada del orbe, expresión de la amplia gama de cultivos y el acceso a más de 30 000 cepas microbianas, cuya extensa colección permite disponer de probióticos beneficiosos o nuevos probióticos. Estas investigaciones se han llevado a cabo en colaboración con dos instituciones científicas de universidades alemanas y representan los nuevos retos que se desarrollan para la salud humana.(20)

## EVIDENCIAS RELACIONADAS CON PNG

El conocimiento alcanzado con estudios experimentales en ratones, ha puesto en evidencia a distintos microorganismos, como *Prevotella copri* y *Christensenella minuta* en el control de la resistencia a la insulina, *Parabacteroides goldsteinii*, *Akkermansia muciniphila* y *Bacteroides thetaiotaomicron* por su efecto sobre la obesidad, al producir reversión y resistencia a la insulina, *Faecalibacterium prausnitzii* por su protección contra las enfermedades intestinales, y *Bacteroides fragilis* con efecto sobre la inflamación y en el cáncer. A continuación, se describen los rasgos más destacados de los principales candidatos a PNG.

## CANDIDATOS A PROBIÓTICOS DE PRÓXIMA GENERACIÓN

### *Bifidobacterium spp*

Son bacterias gram positivas, no formadoras de esporas, no móviles y polimórficas que pertenecen a la familia Bifidobacteriaceae de la clase y filo Actinobacteria.(25) Son reconocidos como probióticos tradicionales, comprenden el 1 % de la microbiota total y se halla más elevada su concentración entre los 3 a 4 meses de edad, con disminución progresiva en el curso de la vida hasta la edad adulta.(27) En la terapia contra el cáncer disminuye el crecimiento tumoral. En modelos de colitis y cáncer colorectal en ratas, se muestra en los resultados eficacia de su aplicación con mejora significativa en distintas formas de expresión relacionadas con desarrollo del cáncer colorectal y después de ser resecado.(28) Los estudios comprenden mezclas de *B. breve* y *B. longum* o simbióticos, basados en combinación de prebióticos almidón resistentes y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (*B. lactis*). (26,27)

### *Prevotella copri*

Pertenece al filo Bacteroides, fue considerado en un inicio como potencial PNG por sus efectos beneficiosos en estados prediabéticos, en estudios en animales, pero más recientemente en estudios en daneses se observó que aumenta la resistencia a la insulina y que exacerba la tolerancia a la glucosa, por lo que se evidenció que, junto a efectos beneficiosos, hay otros perjudiciales, que obligan a ser cuidadosos en la selección de candidatos de PNG antes de llegar a conclusiones definitivas.(28,29)

### *Akkermansia muciniphila*

Esta bacteria pertenece al filo Verrucomicrobia y representa el 5 % del total de la microbiota intestinal.(31) En la actualidad se ha evidenciado que prebióticos, como los

fructanos de tipo inulina incrementan la producción de *Akkermansia muciniphila*, lo que conlleva a mejorar trastornos metabólicos y la obesidad.(31,32). Se han realizados distintos estudios con resultados alentadores sobre su efecto en dos direcciones: obesidad y trastornos asociados e inmunoterapia del cáncer. Entre los mecanismos de acción en la obesidad se describe la modulación del sistema endocannabinoide (eCB).(33), el cual es un regulador importante contra la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la inflamación, al participar en el control de la glucosa y el metabolismo energético. Sin embargo, se ha encontrado mayor concentración de *Akkermansia muciniphila* en ratones HFD (de high fat diet, dieta alta en grasas)(34) y enfermedades neurológicas como esclerosis múltiple y Parkinson. (35)

### *Christensenella minuta*

Es una bacteria anaerobia, gram-positiva, no formadora de esporas, que muestra los efectos de reducir la obesidad y otras afecciones metabólicas asociadas. Se encontró que la abundancia de la familia Christensenellaceae se enriquece en individuos de bajo índice de masa corporal.(36). Así mismo, otro estudio mostró que *C. minuta* puede mejorar la obesidad, lo que modifica el aumento de peso corporal y altera el patrón de microbioma en los ratones receptores. (37)

### *Parabacteroides goldsteinii*

La bacteria gram negativa *P. goldsteinii* es otro nuevo potencial PNG por su efecto contra la obesidad, al estar muy reducida en la microbiota de ratones alimentados con dieta rica en grasa, mientras es evidente su elevada proporción en ratones alimentados con polisacáridos.(38) Estas bacterias expresan efecto probiótico al reducir de forma considerable el aumento de peso en ratones alimentados con dieta rica en grasa y los trastornos asociados con la obesidad.(39)

### *Faecalibacterium prausnitzii*

Es una bacteria gram positiva perteneciente a la familia Ruminococcaceae (la clase Clostridia y el filo Firmicutes). Es la única especie conocida del género *Faecalibacterium*, y ocupa alrededor del 5% de la microbiota intestinal en humanos adultos sanos.(40) *F. prausnitzii* fermenta la glucosa y produce ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, el ácido fórmico y el d-lactato. Los efectos beneficiosos están representados por la producción de butirato, la participación en la homeostasis intestinal y la integridad de la microbiota, que apoyan sus condiciones como candidato de PNG. *Faecalibacterium* pueden influir en la eficacia de la terapia de bloqueo del punto de control inmunitario.(41)

## ■ CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS

En la actualidad los estudios desarrollados con las técnicas multiómicas han abierto nuevos caminos para relacionar los rasgos de la microbiota intestinal sana y en la enfermedad. Así mismo, es de gran trascendencia el

desarrollo de las investigaciones experimentales realizadas en ratones y en humanos, acerca de la posibilidad de modulación intestinal con nuevos probióticos, prebióticos y simbióticos. Los estudios realizados en el curso de la última década han sido decisivos al aportar nuevos conocimientos claves sobre la selección de dichos nuevos probióticos del microbioma intestinal y acerca de sus efectos, al mostrar una factible repercusión promisoriosa, al ser aplicados de forma específica en enfermedades reconocidas, como bioterapéutica, aún no ensayada en humanos, denominados Probióticos de Nueva Generación.

Estos estudios representan nuevos retos para la búsqueda de soluciones de los eventos producidos por la disbiosis en enfermedades intestinales y sistémicas, como un nuevo enfoque en la solución de dichas afecciones mediante la modulación de la microbiota intestinal con candidatos de probióticos novedosos. El desafío está planteado.

### New Generation Probiotics

#### Abstract

*The intestinal microbiota plays a decisive role in the homeostasis of the intestine and its imbalance is considered determinant in the pathogenesis of intestinal and systemic diseases. Likewise, the arguments for modulation of the microbiota and the rationale for the use of the so-called New Generation Probiotics, are updated. They are an expression of the new knowledge achieved in the most recent years, with the multiomic methods for diagnosis and therapeutics of the referred diseases. The promising biotherapeutic strategies proposed with the use of New Generation Probiotics for diseases related to dysbiosis are reviewed.*

#### Keywords

*Intestinal microbiota, dysbiosis, modulation, next generation probiotics.*

*Conflicto de interés: El autor declara no tiene conflicto de interés.*

### ■ BIBLIOGRAFÍA

- Zamudio VP, Ramírez-Mayans J, Toro EM, Cervantes R, Zárate F, Montijo E, et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta Paediatr Mex* 2017; 38: 49–62. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v38n1/2395-8235-apm-38-01-0049.pdf> Acceso: 2019/04/25.
- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787–803. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/> Acceso: 2019/05/06.
- O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat. Microbiol* 2017 Apr; 2:17057. Access: 2019/04729. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.57. Available at: <https://www.nature.com/articles/nmicrobiol201757>
- Saarela MH. Safety aspects of next generation probiotics. *Current Opinion in Food Science* 2019; 30: 8–13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214799318300900?via%3Dihub> Acceso: 2019/07/18.
- Ding R-x, Goh W-R, Wu R-n, Yue X-g, Luc X, Khine WWT, et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Food Drug Anal* 2019; 27: 623–31. Disponible en: [https://www.jfda-online.com/article/S1021-9498\(19\)30012-2/pdf](https://www.jfda-online.com/article/S1021-9498(19)30012-2/pdf) Acceso: 2019/07/26
- Teo SM, Mok D, Pham K, Kusal M, Serrelha M, Troy, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe* 2015;17:704–15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312815001250> Acceso: 2019/04/18.
- Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Segueira-García Del Moral J, Gómez-Millán J, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.001>. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/310388290\\_The\\_Urinary\\_Tract\\_Microbiome\\_in\\_Health\\_and\\_Disease](https://www.researchgate.net/publication/310388290_The_Urinary_Tract_Microbiome_in_Health_and_Disease) Acceso: 2019/05/15
- Papadimitriou K, et al. Discovering probiotic microorganisms: in vitro, in vivo genetic and omics approaches. *Front Microbiol.* 2015; 6:1–28 Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.00058/full> Acceso: 2019/04/02
- Sirangelo TM. Human gut microbiome. Analysis and multi-omics approach. *Int. J. Pharm. Med. Biol. Sci.* 2018 July; 7(3): 52–57. Access: 2019/04/02. doi: 10.18178/ijpmbs.7.3.52-57 Available at: <http://www.ijpmbs.com/upload-file/2018/0813/20180813042130536.pdf>
- Hasin Y, Seldin M, Lusia A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biology*, 2017;18: 83. Disponible en: <https://genomebiology.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13059-017-1215-1> Acceso: 2019/04/02.
- Larsen PE, Dai Y. Metabolome of human gut microbiome is predictive of host dysbiosis. *Giga Science.* 2015; 4: 42 Disponible en: <https://gigascience.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13742-015-0084-3> Acceso: 2019/04/20.
- Castañeda C. Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cub Pediatr* 2018;90:94–110. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubped/cup-2018/cup181j.pdf> Acceso: 2019/04/11.
- Balakrishnan B, Taneja V. Microbial modulation of the gut microbiome for treating autoimmune diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12:985–96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30146910>
- Hur KY and Lee MS, Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes and Metabolism Journ* 2015;39, (3):198–203. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124989>

Acceso. 2019/05/12.

15. Mayer EA, Tillisch K, Gupta MA. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015; 125(3): 926–38. Disponible en: <https://dm5migu4zj3pb.cloudfront.net/manuscripts/76000/76304/cache/76304.2-20150220094408-covered-253bed37ca4c1ab-43d105aefdf7b5536.pdf> Acceso: 2019/06/02.
16. Hill C, Gaurner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Revue Gastroenterol Hepatolol* 2014; 11:506–14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2014.66.pdf> Acceso: 2019/04/02
17. Castañeda C. El ecosistema intestinal, su microbiota y los probióticos. *Belize J Medicine* 2017;6 (2):10–14. Disponible en: [https://docs.wixstatic.com/ugd/fd7ee3\\_b8d622ae-21c64192a43de7a881ade3ca.pdf](https://docs.wixstatic.com/ugd/fd7ee3_b8d622ae-21c64192a43de7a881ade3ca.pdf)
18. Castañeda C. Probiótico *Saccharomyces boulardii* CNCM-I 745 de la investigación a la práctica médica. *Belize J Medicine* 2017;6 (2):15–21. Disponible en: [https://docs.wixstatic.com/ugd/fd7ee3\\_5a0e88ec36234876b085db608e0c7bda.pdf](https://docs.wixstatic.com/ugd/fd7ee3_5a0e88ec36234876b085db608e0c7bda.pdf)
19. Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, Wu TR, Lai WF, Lu CC, et al. Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal* 2019 July; 27 (3):615–22 Disponible en: [https://www.jfda-online.com/article/S1021-9498\(19\)30011-0/pdf](https://www.jfda-online.com/article/S1021-9498(19)30011-0/pdf) Acceso: 2019/07/26
20. Hansen Chr, 100 new candidates for next generation probiotics. Disponible en: <https://www.chr-hansen.com/en/probiotic-supplements-and-infant-formula/cards/article-cards/100-new-candidates-for-next-generation-probiotics>
21. Markowiak P, Sliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* 2017; 9:1021 Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/9/1021> Acceso: 2018/0/12.
22. Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(4):249–64. Disponible en: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2016/12/1ThepotentialimpactAPJAIIVol34No4December2016P249.pdf> Acceso: 2019/05/15
23. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol.* 2015; 52:7577–87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26604335> Acceso: 2019/03/20.
24. Tsai YL, Li n TL, Chang CJ, Wu ER, Lai WF, Lu CC, et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomedical Science* 2019; 26:3. Disponible en: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12929-018-0493-6> Acceso:2019/04/25.
25. Delcenserie V, Gavini V, Beerens H, Tresse O, Franssen C, Daube G. Description of a new species. *Bifidobacterium crudilactis* sp. nov. isolated from raw milk and raw milk cheeses. *Syst Appl Microbiol* 2007;30:381–89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321094> Acceso: 2019/04/05
26. Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J.B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z.M. et al. and facilitates anti-PD- Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity L1 efficacy. *Science.* 2015; 350: 1084–1089. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/sci/350/6264/1084.full.pdf>
27. Le Leu, R.K., Hu, Y., Brown, I.L., Woodman, R.J., and Young, G.P. Synbiotic intervention of *Bifidobacterium lactis* and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats. *Carcinogenesis.* 2010; 31 (2): 246–51. Disponible en: <https://academic.oup.com/carcin/article/31/2/246/2476894> Acceso: 2019/03/02.
28. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyötyläinen T, Nielsen T, Jensen BAH, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature.* 2016; 535: 376–81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27409811> Acceso: 2019/06/02.
29. Kim D, Wan–Uk K. Editorial: Can *Prevotella copri* Be a Causative Pathobiont in Rheumatoid Arthritis? *Arthritis and Rheumatology* 2016; 68:2565–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.39807> Acceso: 2019/04/30
30. Cani PD, de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol* 2017; 8:1765. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29018410> Acceso: 2019/04/27
31. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels IB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110: 9066–71. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/pnas/110/22/9066.full.pdf> Acceso: 2019/07/02.
32. Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L at al. A purified membrane protein from *Akkeransia muciniphila* or the pauteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017; 23:107–113. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631413> Acceso: 2019/06/10.
33. Cani PD, Geurts L, Matamoros S, Plovie H and Duparc T. Glucose metabolism: focus on gut microbiota, the endocannabinoid system and beyond. *Diabetes Metab* 2014; 40:246–57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631413> Acceso: 2019/06/05.
34. Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, Matamoiros S, Ramírez S, Delzenne NM, et al. *Akkermansia muciniphila* inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep* 2015;5 Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm.4236> Acceso: 2019/05/02.

35. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, Sixel-Doring F, Janzen A, Sittig-Wiegand E, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2018; 33:88–98 Disponible en: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mds.27105> Acceso: 2019/04/22.

36. Goodrich, J.K., Davenport, E.R., Beaumont, M., Jackson, M.A., Knight, R., Ober, C. et al. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins. *Cell Host Microbe*. 2016; 19: 731–43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915943/pdf/nihms782861.pdf> Acceso: 2019/04/27

37. Goodrich, J.K., Waters, J.L., Poole, A.C., Sutter, J.L., Koren, O., Blekhan, R. et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4255478/pdf/nihms-641526.pdf> Acceso: 2019/06/02

38. Chang CJ, Lin CS, Lu CC, Martel J, Ko YF, Ojcius DM, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *Nat Commun*. 2015; 6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncomms8489> Ac-

ceso: 2019/05/23.

39. Wu TR, Lin CS, Chang CJ, Lin TL, Martel J, Ko YF, et al. Gut commensal *Parabacteroides goldsteinii* plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from *Hirsutella sinensis*. *Gut*. 2019 Feb; 68: 248–62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30007918> Acceso: 2019/05/22.

40. Miquel S, Martin R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM Sokol H, et al. Faecalibacterium *prausnitzii* and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol*. 2013; 16: 255–61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23831042> Acceso: 2019/04/28.

41. Park YJ, Kuen DS, Chung Y. Future prospects of immune checkpoint blockade in cancer: from response prediction to overcoming resistance. *Exp Mol Med*. 2018; 50: 109. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s12276-018-0130-1> Acceso: 2019/05/06.

Recibido: 20, agosto, 2019  
Revisado: 25, agosto, 2019  
Aceptado: 13, septiembre, 2019

## Benefits and safety of FODMAP diet in children

• September 24, 2019

The low FODMAP diet, a diet low in carbohydrates that trigger digestive symptoms like bloating and stomach pain, is a useful treatment in children and adolescents with gastrointestinal problems, new research confirms.

The low FODMAP diet, a diet low in carbohydrates that trigger digestive symptoms like bloating and stomach pain, is a useful treatment in children and adolescents with gastrointestinal problems, new University of Otago research confirms.

The Otago research involved a clinical review of 29 children from Christchurch Public Hospital aged between 4 and 17 who were following the low FODMAP diet under the guidance of specialists.

Complete resolution of gastrointestinal symptoms was observed in 92 per cent of the children with bloating, 87 per cent of those with diarrhea and 77 per cent of those with abdominal pain.

Lead author of the review, Professor Andrew Day from the University of Otago, Christchurch, explains that while the low FODMAP diet is well established as a safe and effective dietary strategy to alleviate bowel symptoms in adults, there is currently little data examining the benefits and safety of dietary interventions that restrict carbohydrates in children with bowel disorders.

"To our knowledge the present study is the only one to report efficacy and safety data for the low FODMAP diet in children with functional bowel disorders in a real-world setting," Professor Day, a paediatric gastroenterologist, says.

Given the increase in the number of children worldwide suffering from some form of functional bowel disorders, Professor Day says studies are required to determine the efficacy and safety of the diet in children.

"This study showed that more than 50 per cent of children with a bowel disorder who complete the FODMAP restriction and reintroduction process will have complete resolution of symptoms, particularly those with lower GI (gastrointestinal) symptoms."

The results are similar to those previously reported in adults. The diet appears to be more beneficial for participants with symptoms of flatulence, diarrhea, abdominal pain and distention.

In the study, most participants reported a "substantial improvement" of their symptoms with those with abdominal bloating having the highest rate of improvement, followed by those with abdominal pain.

Fructans were the most common intolerance (67 per cent), followed by lactose (56 per cent), polyols (7 per cent), fructose (7 per cent) and galactose oligosaccharides (7 per cent). Six children (24 per cent) specifically identified that apples (fructose and sorbitol) triggered symptoms.

Professor Day says further studies are needed in children to better understand factors such as the impacts on growth and the gut microbiome and the consequences of long-term dietary restriction.

Notes:

FODMAP stands for Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols. They are found in a wide range of foods in varying amounts. Some foods contain just one type, while others contain several.

The main dietary sources of the four groups of FODMAPS include:

- Oligosaccharides: Wheat, rye, legumes and various fruits and vegetables, such as garlic and onions.
- Disaccharides: Milk, yoghurt and soft cheese. Lactose is the main carb.
- Monosaccharides: Various fruits including figs and mangoes and sweeteners such as honey and agave nectar. Fructose is the main carb.
- Polyols: Certain fruits and vegetables including blackberries and lychee, as well as some low-calorie sweeteners like those in sugar-free gum.

Stephanie C Brown, Kevin Whelan, Richard B Geary, Andrew S Day. Low FODMAP diet in children and adolescents with functional bowel disorder: A clinical case note review. *JGH Open*, 2019; DOI: 10.1002/jgh3.12231

Source: University of Otago. "Benefits and safety of FODMAP diet in children." *ScienceDaily*. ScienceDaily, 24 September 2019. <[www.sciencedaily.com/releases/2019/09/190924101440.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2019/09/190924101440.htm)>