Probióticos e Inmunidad

Dr. Gerardo Flores Henríquez
Servicio de Neonatología
Hospital "Dr. Eduardo Schütz"

Puerto Montt - Noviembre 2021.

Hoja de Ruta

- Definiciones
- Rol de Microbiota en modulación del Sistema Inmune
- Familias de probióticos
- Mecanismos de los Probióticos implicados en la Inmunomodulación
- Probióticos

Definiciones

Microbiota: comunidad de microorganismos que comparte espacio con nosotros en intestino , piel y vías respiratorias . Conformada por Bacterias, virus y hongos.

Microbioma: material genético de estos microorganismos (DNA y RNA)

Disbiosis : alteración de la comunidad microbiana intestinal

Probiótico : microorganismos vivos usados en cantidades adecuadas → beneficio en salud huésped.

Prebiótico : ingrediente no digerible de alimento que afecta beneficiosamente al huésped por estimular crecimiento o actividad de número limitado de bacterias en colon Ej; HMO , lactulose.

Microbiota

10^{14} microorganismos pueblan tracto gastrointestinal humano (> 10 veces células del cuerpo) , dominados por bacterias anaeróbicas representando 500 – 1.000 especies diferentes.

Contacto con Medio Ambiente :

- Piel 2 m^2
- Sistema respiratorio : 100 m^2
- Tracto gastrointestrinal : 300 m^2

- TGI expuesto a gran cantidad de antígenos : 40 grs/prots/día y 10^4 bacterias /día.

Flora intestinal comensal → funciones benéficas para huésped :

- Convierte alimentos en nutrientes y energía (ej; ácidos grasos cadena corta (butirato) .
- Tejido linfoide asociado a intestino (placas de Peyer)
- Inmunidad mucosa intestinal (ej; inducción de IgA secretoria y células T reguladoras contra bacterias patógenas).
- Elimina antígenos no propios dañinos.
- Induce y mantiene falta de respuesta a antígenos de dieta (fenómeno conocido como "tolerancia oral ")

Frontiers in Nutrition ; Junio 2021

- 80 % de células inmunes se encuentran en TGI.
- Células inmunes ==> Intercomunicación a través de receptores y moléculas de señalización ==> traslado de información.
- Microbiota son reguladores y capacitadores del Sistema Inmune.
- Primeros 1.500 días de vida

Linfocitos

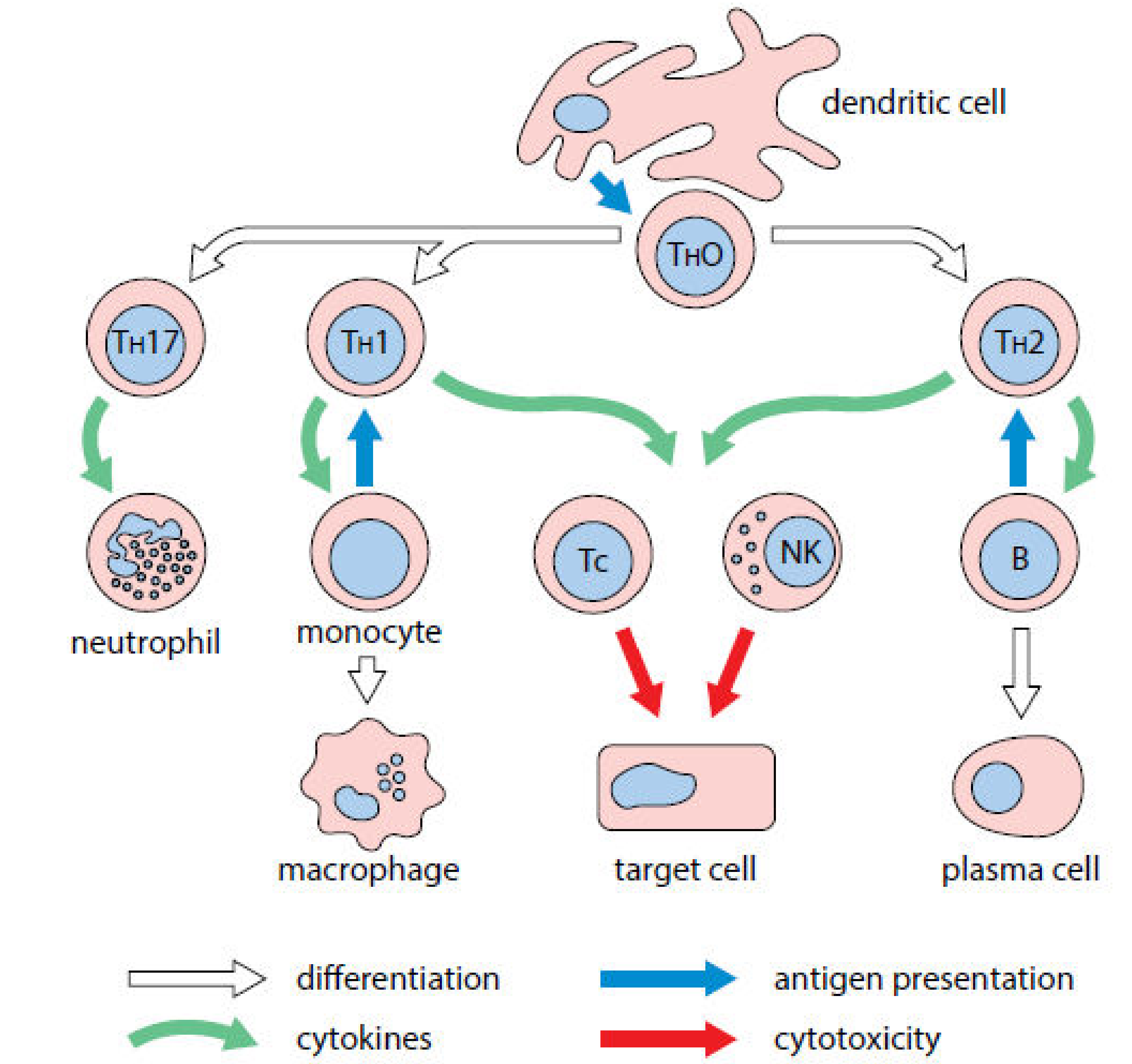


Fig. 1.2 Lymphocyte interactions.

Immunology An Illustrated Outline David Male 2021

Marcadores de Linfocitos

Class	Functions	Antigen Receptor and Specificity	Selected Phenotype Markers	Blood	Lymph Node	Spleen
αβ T Lymphocytes						
$CD4^+$ helper T lymphocytes	B cell activation (humoral immunity) Macrophage activation (cell-mediated immunity) Stimulation of inflammation	αβ heterodimers Diverse specificities for peptide–class II MHC complexes	$CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^-$	35–60[†]	50–60	50–60
$CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes	Killing of cells infected with intracellular microbes, tumor cells	αβ heterodimers Diverse specificities for peptide–class I MHC complexes	$CD3^+$, $CD4^-$, $CD8^+$	15–40	15–20	10–15
Regulatory T cells	Suppress function of other T cells (regulation of immune responses, maintenance of self-tolerance)	αβ heterodimers Specific for self and some foreign antigens (peptide-class II MHC complexes)	$CD3^+$, $CD4^+$, $CD25^+$, $FoxP3^+$ (most common, but other phenotypes as well)	Rare	10	10
Natural killer T (NKT) cells	Suppress or activate innate and adaptive immune responses	αβ heterodimers Limited specificity for glycolipid-CD1 complexes	CD56, CD16 (Fc receptor for IgG), CD3	5-30	Rare	10

Interleukinas

- IL 10 : antiinflamatoria

cytokine	source	target	principal effects
IL-1β	macrophage fibroblast lymphocytes	lymphocytes macrophages endothelium	lymphocyte costimulation phagocyte activation ↑ endothelial adhesion molecules induced fever and sleep ↑ prostaglandin synthesis
IL-1α	epithelial cells astrocytes	other	
IL-2	T cells	T cells NK cells B cells	T-cell growth and activation NK-cell activation and division
IL-3	T cells thymic epithelium	stem cells	multilineage hemopoietic factor
IL-4	TH2 cells bone marrow stroma	B cells	activation and division promotes class switch → IgG1 and IgE
IL-5	TH2 cells	eosinophils B cells	development and differentiation
IL-6	macrophages endothelium TH2 cells	T cells B cells hepatocytes	lymphocyte growth B-cell differentiation acute-phase protein synthesis
IL-7	bone marrow stroma	pre-B cells pre-T cells	division
IL-8 (CXCL8)	endothelium monocytes fibroblasts	neutrophils monocytes T cells	activation/chemotaxis
IL-9	$CD4^+$ T cells	T cells mast cells	division promotes development
IL-10	TH2 cells	TH1 cells	inhibits cytokine synthesis

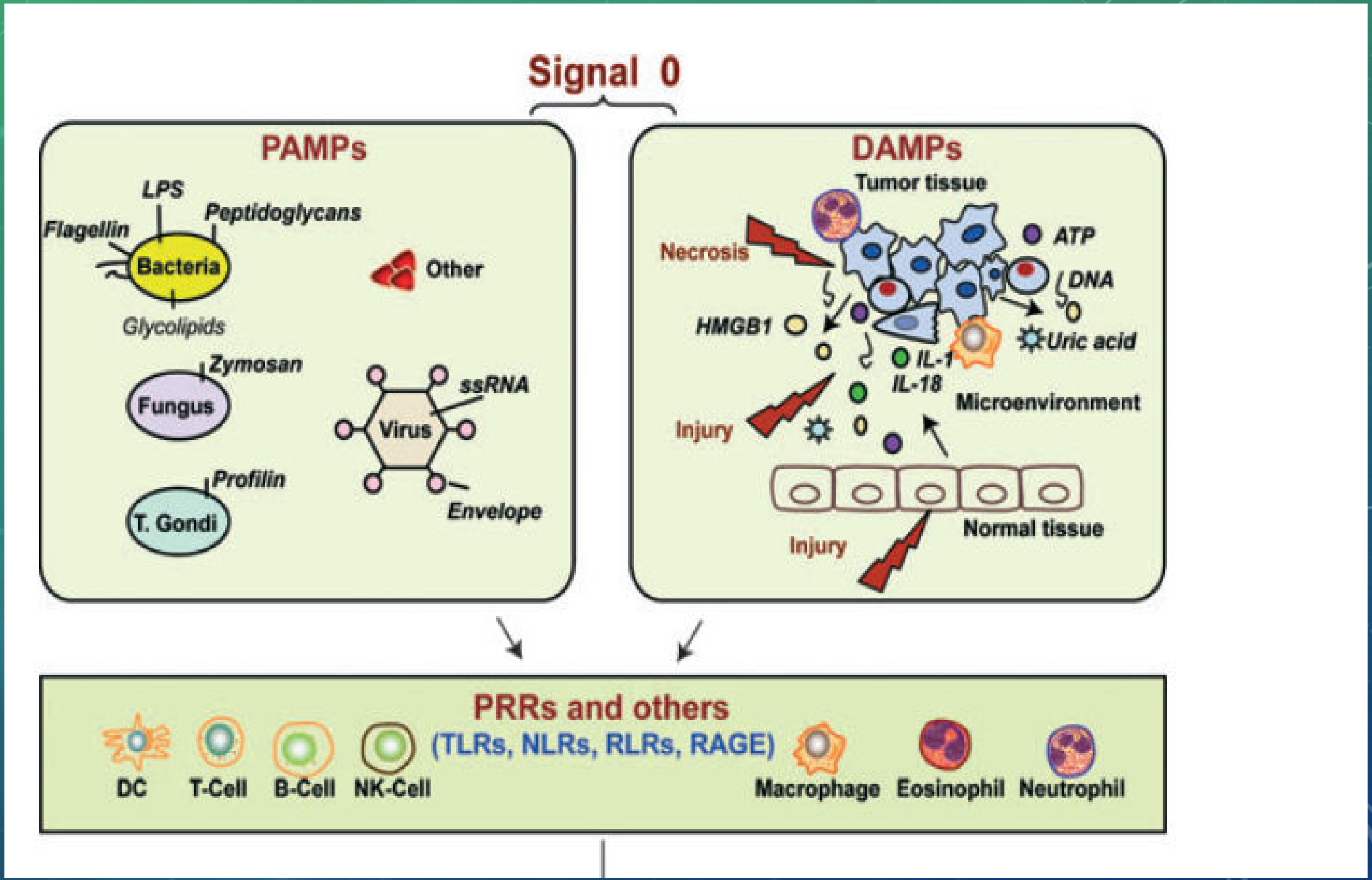
Interleukinas

- IL 31 proinflamatoria

IL-25	TH2 cells	mucosal epithelia	eosinophilia
IL-26	TH17 cells	epithelial cells	induces ICAM-1
IL-27 (IL-30)	dendritic cells APCs	B cells T cells hemopoietic stem cell	regulates inflammation TH1 differentiation
IL-28/ IL-29	TREG cells immature DCs	keratinocytes melanocytes	induce antiviral state
IL-31	TH2 cells	epithelial cells keratinocytes	proinflammatory
IL-32	monocytes macrophages	mononuclear phagocytes	induces TNF, CXCL8, CXCL2 promotes differentiation
IL-33	endothelium epithelium	T cells mast cells basophils	induces TH2 cytokines
IL-34	tissue cells	monocytes	differentiation
IL-35	TREG cells	T cells	suppresses TH17 cells proliferation of TREG cells
IL-36	phagocytes	T cells NK cells	regulates MHC class II and ICAM-1
IL-37	phagocytes tissue cells	mononuclear phagocytes	regulates innate immunity
IL-38	B cells tissue cells	T cells	inhibits IL-17, IL-22
IL-39	B cells	neutrophils	promotes differentiation
IL-40	bone marrow stroma activated B cells	B cell precursors	promotes antibody response

Receptores

Respuestas que generarán inflamación , antiinflamación o resolución

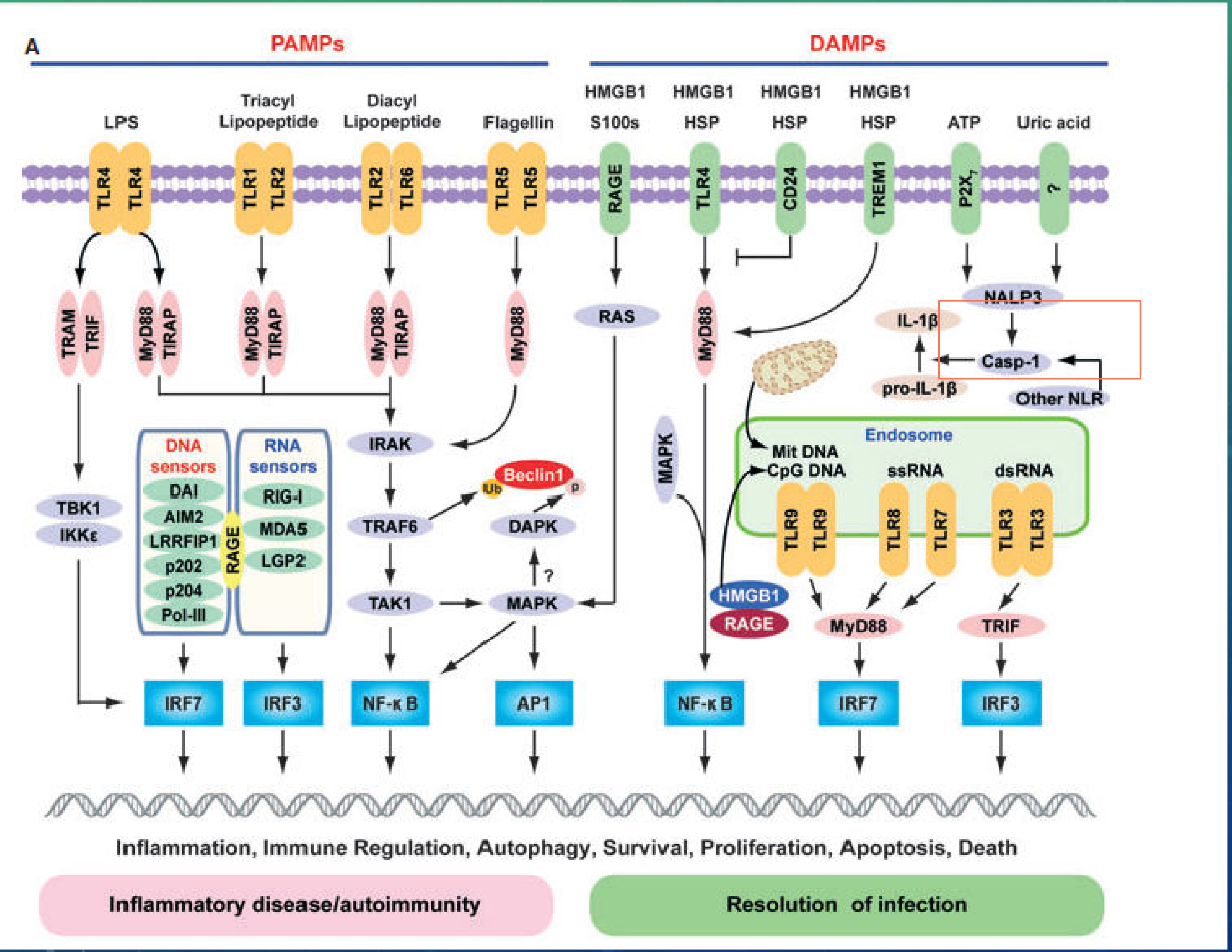


PAMPS : pathogen-associated molecular patterns

DAMPs : damage-associated molecular pattern molecules

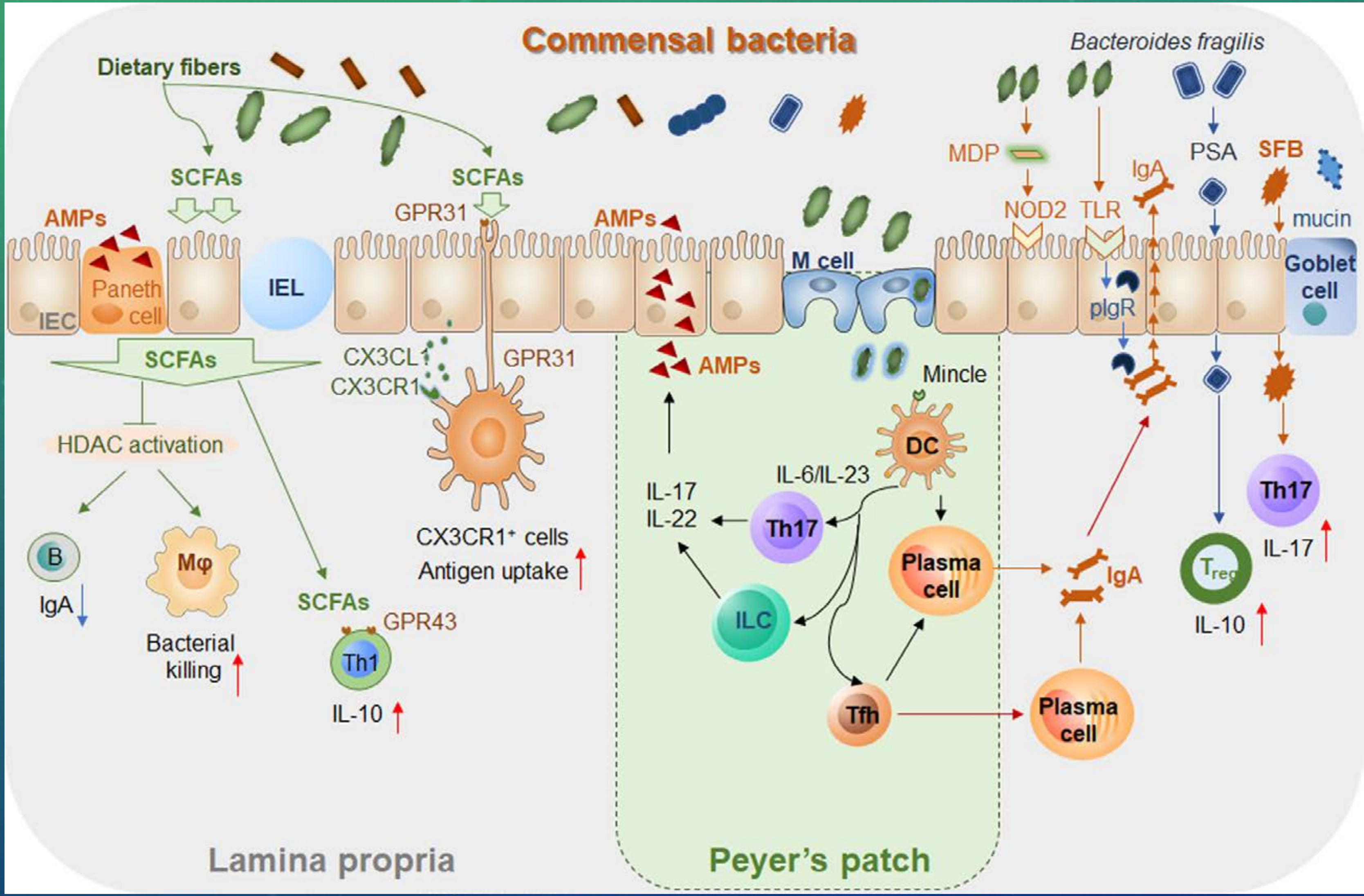
PRR : pattern recognition receptor ➔ TLR.

Vías de transducción de señales que regulan autofagia y apoptosis



Tang, Immunological Reviews 2012

Crosstalk entre microbiota e Inmunidad del huésped



Yang J Cell Physiol. 2020

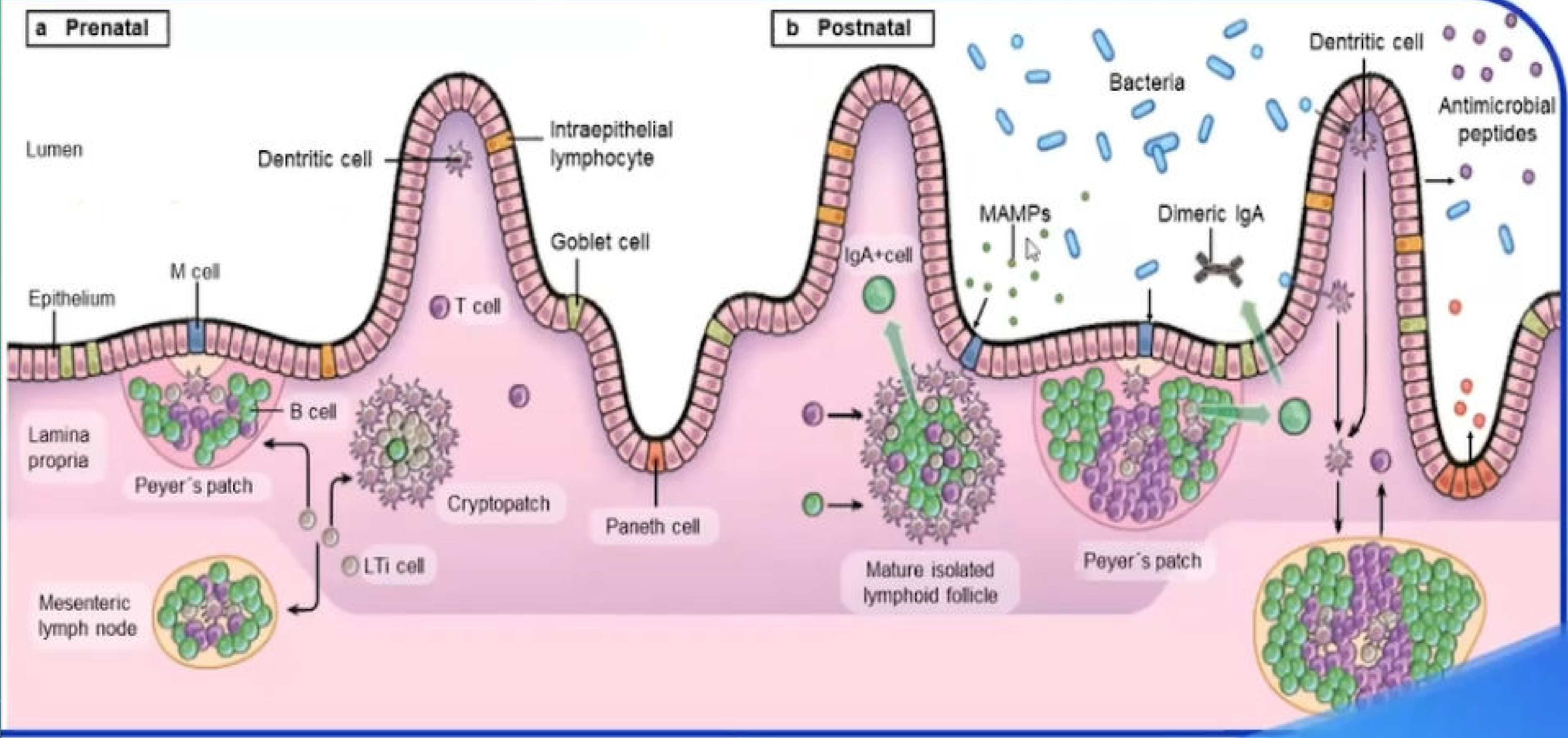
Rol de Microbiota en Modulación de Sistema Inmune

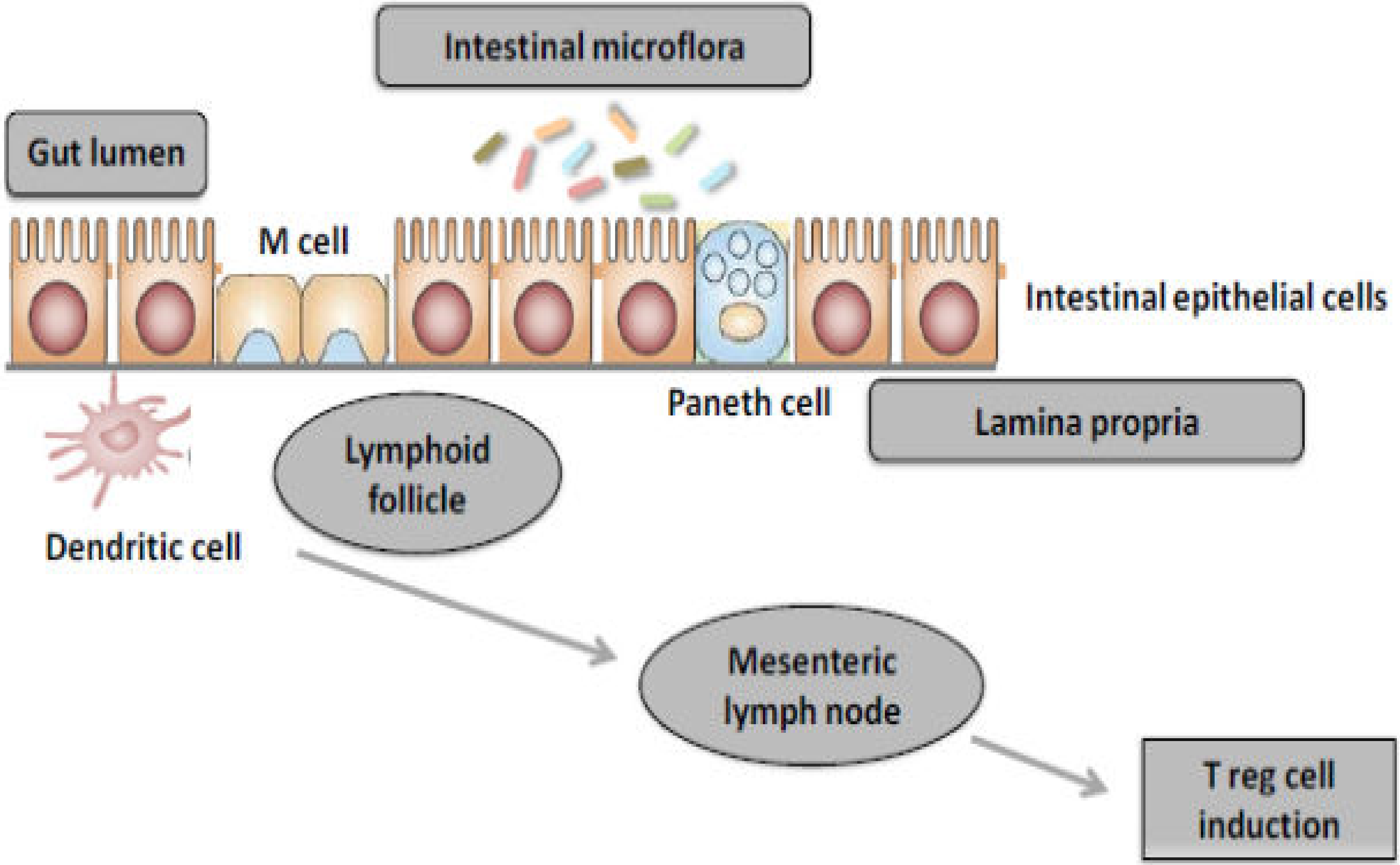
GALT : gut - associated lymphoid tissue

Antígenos presente en lumen intestinal son procesados y transportados en placas de Peyer vía células M , localizadas entre enterocitos en el epitelio.

Los antígenos interactúan con células presentadoras de antígenos a linfocitos T y B inmaduros , los activan , se van a nodos linfáticos y migran a través de conducto torácico a torrente sanguíneo.

Colonización Intestinal y Desarrollo GI





Intestinal microflora
Gut lumen
M cell
Intestinal epithelial cells
Paneth cell
Lamina propria
Lymphoid follicle
Dendritic cell
Mesenteric lymph node
T reg cell induction

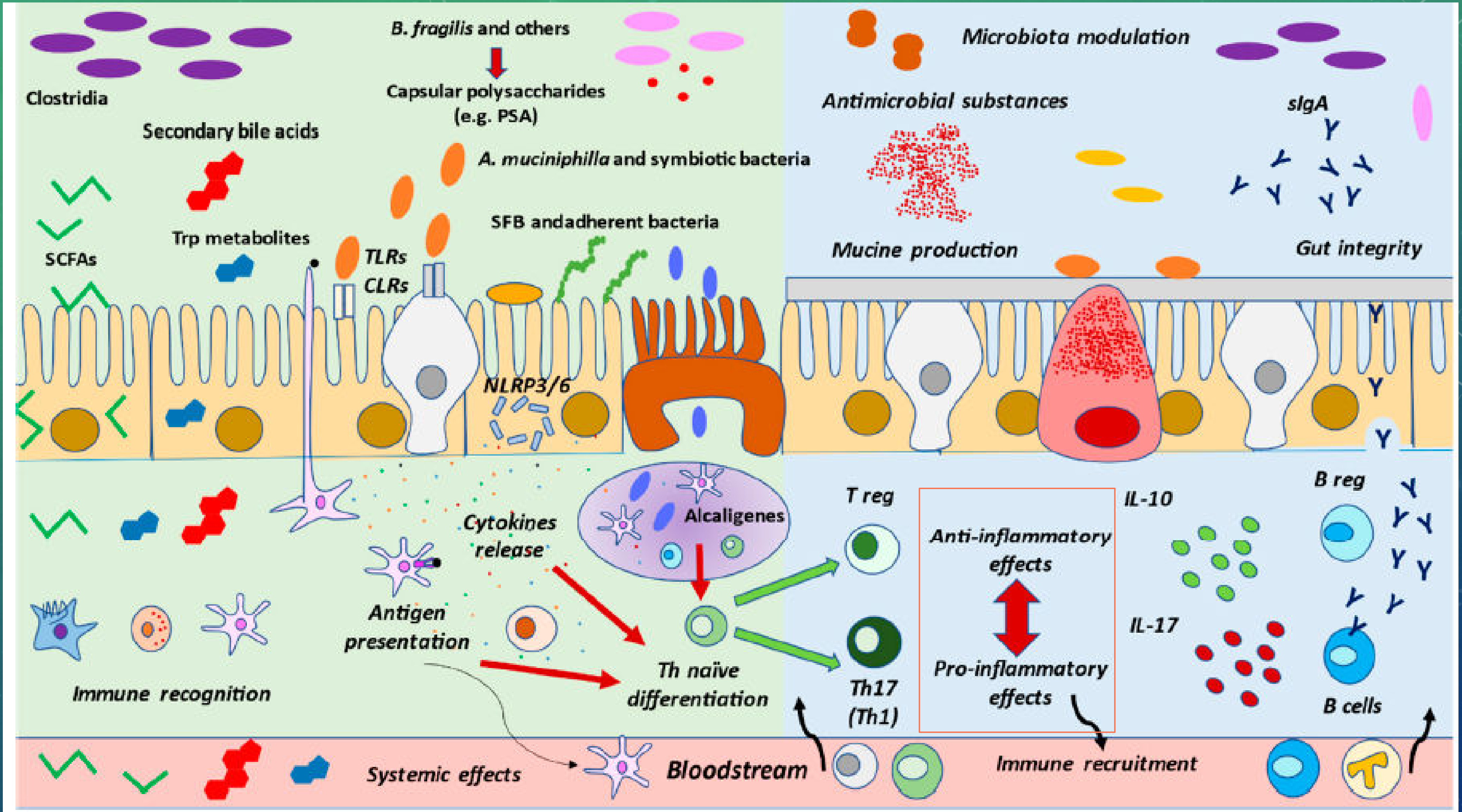


Figure 2. Interactions between gut microbiota and immune system. The presence of healthy gut microbiota, their products

Garcia Montero - Nutrients 2021

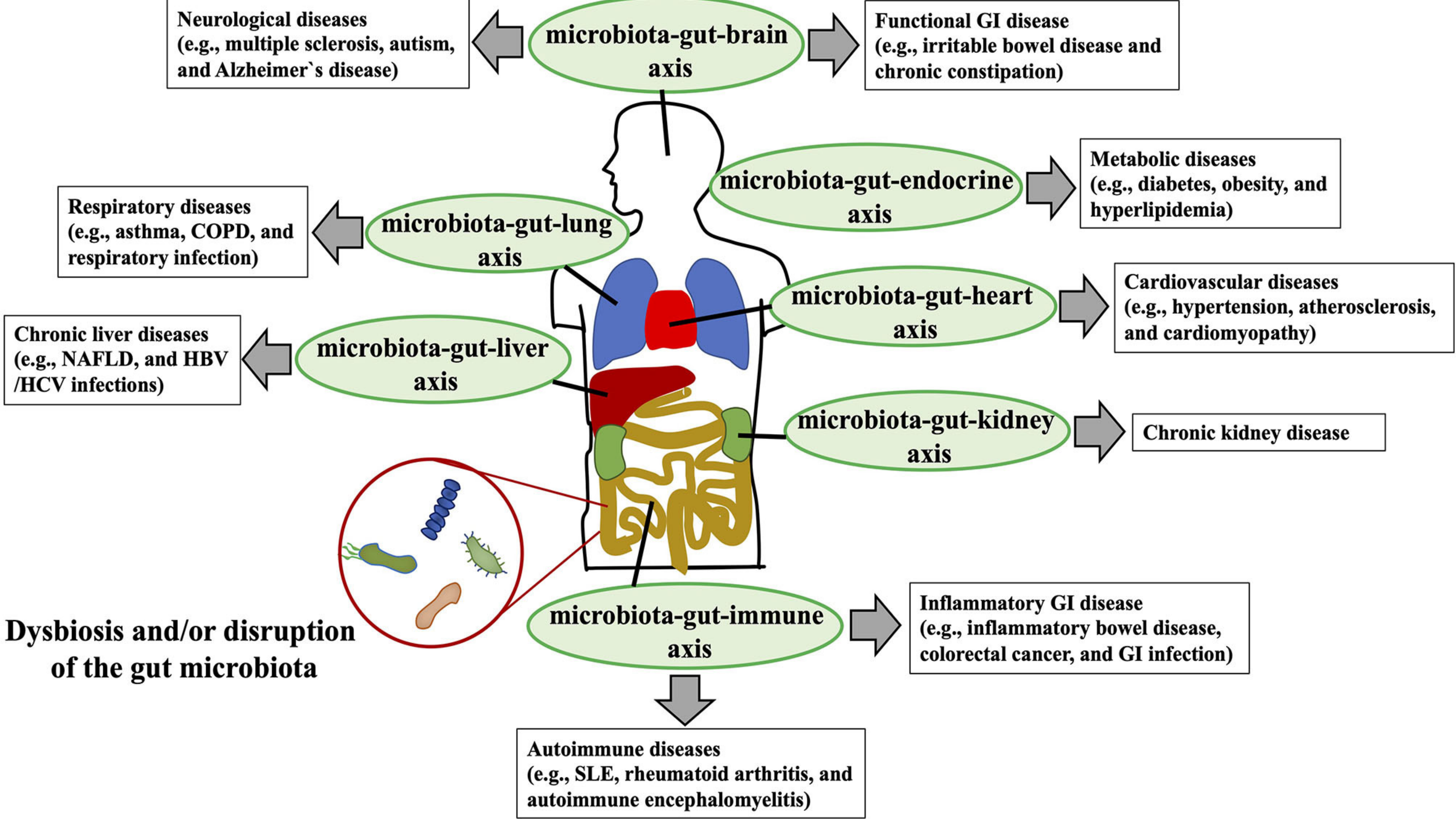
Animales criados con Tracto gastrointestinal estéril

- Mucosa intestinal atrófica
- Disminución de linfonodos mesentéricos y sistémicos
- Poca respuesta inmune celular
- Baja secreción IgA secretoria
- Poca celularidad y actividad linfocitaria en la mucosa
- Falta de equilibrio entre TH1 (proinflamatoria) y TH2 (alérgica)
- Susceptibilidad a infecciones.

Diafonía (crosstalk) bidireccional entre microbiota disbiótica, sistema gastrointestinal y órganos diana y sistemas funcionales :

Eje microbiota-intestino-hígado, eje microbiota-intestino-cerebro, eje microbiota – intestino sistema inmune

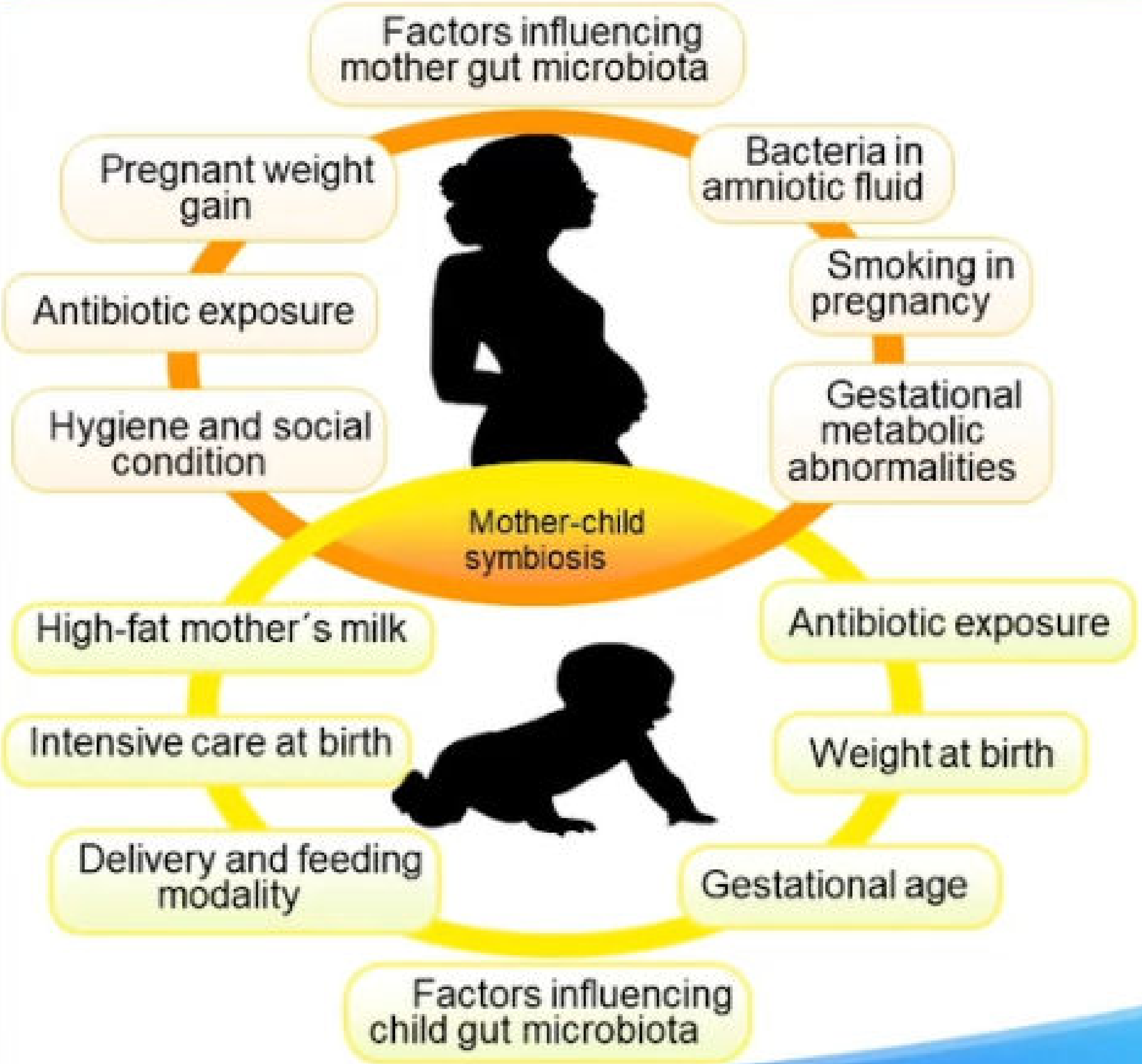
➔ patogenia de diversas enfermedades de huésped (hígado graso, enfermedad crónica renal, Alzheimer, Asma, NEC).



Neurological diseases
(e.g., multiple sclerosis, autism, and Alzheimer`s disease)
microbiota-gut-brain axis
Functional GI disease
(e.g., irritable bowel disease and chronic constipation)
microbiota-gut-endocrine axis
Metabolic diseases
(e.g., diabetes, obesity, and hyperlipidemia)
Respiratory diseases
(e.g., asthma, COPD, and respiratory infection)
microbiota-gut-lung axis
microbiota-gut-heart axis
Cardiovascular diseases
(e.g., hypertension, atherosclerosis, and cardiomyopathy)
Chronic liver diseases
(e.g., NAFLD, and HBV /HCV infections)
microbiota-gut-liver axis
microbiota-gut-kidney axis
Chronic kidney disease
Dysbiosis and/or disruption of the gut microbiota
microbiota-gut-immune axis
Inflammatory GI disease
(e.g., inflammatory bowel disease, colorectal cancer, and GI infection)
Autoimmune diseases
(e.g., SLE, rheumatoid arthritis, and autoimmune encephalomyelitis)

Microbiota en la Infancia

Microbiota en la Infancia



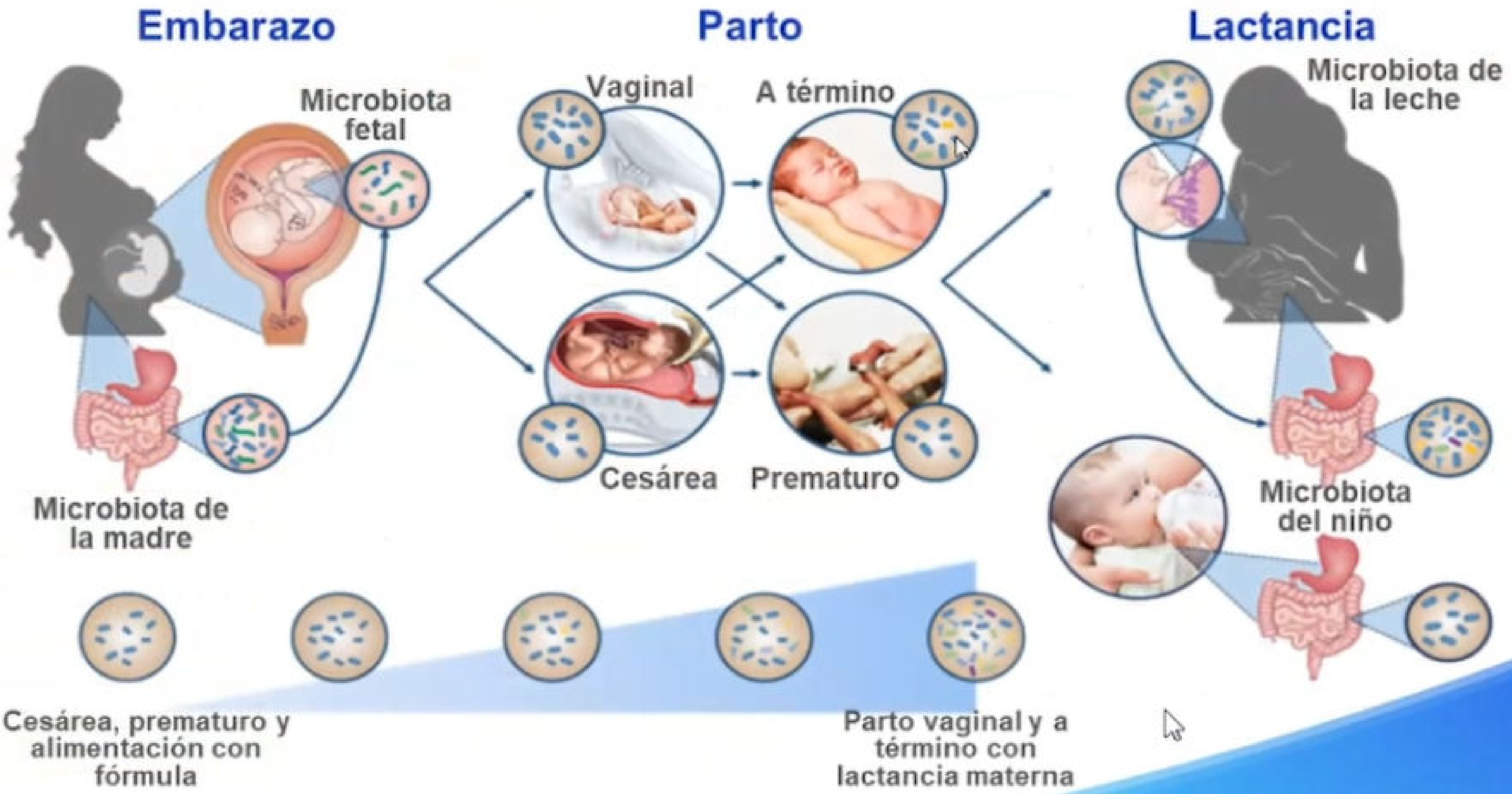
Microbiota materna

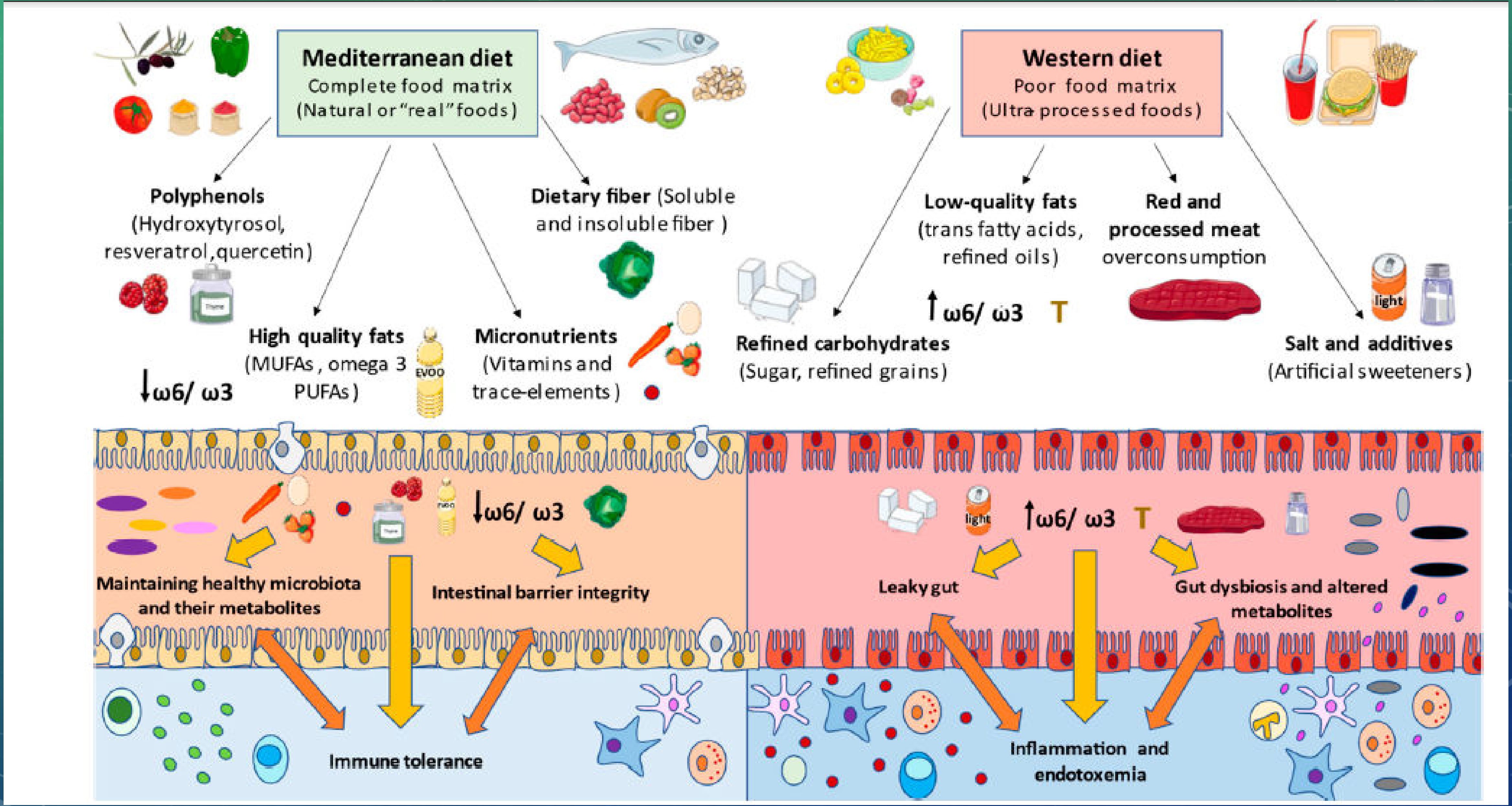
- Dieta y Peso
- Antibióticos e Higiene
- Tabaquismo
- Metabolismo
- Bacterias (Líquido Amniótico)

Microbiota del bebé

- Leche materna
- Forma de nacimiento
- Cuidados intensivos
- Edad y peso al nacer
- Uso de antibióticos

Lactantes con afectación de la microbiota





García- Montero - Nutrients 2021

Taxonomía de Probióticos

Composición de microbiota intestinal

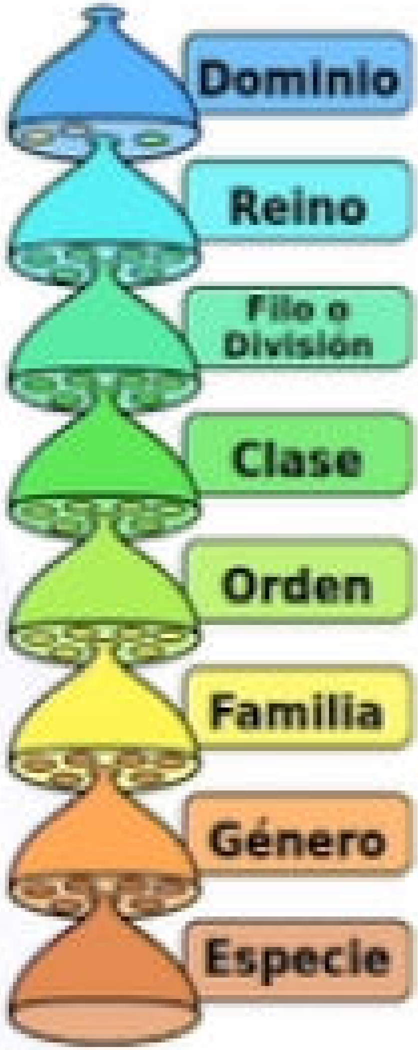
Por PCR se analiza secuencias de nucleótidos del gen bacteriano 16 S del ARN ribosomal → :

Clasificación taxonómica (phylo ó clase, género, especie y cepa → define composición de ecosistema.

Hay secuencias almacenadas en GenBank → permite identificar bacterias presentes en 1 muestra.

Nutrición Hospitalaria 2013

Especificidad de la cepa



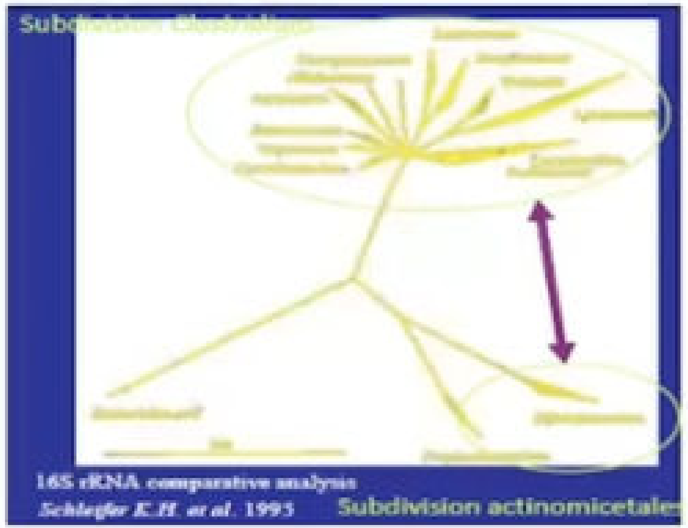
Dominio	Bacteria
Reino	Bacteria
División	Actinobacteria
Clase	Actinobacteridae
Órden	Bifidobacteriales
Familia	Bifidobacteriaceae
Género	*Bifidobacterium*
Especie	*Bifidobacterium animalis*
Subespecie	*Bifidobacterium animalis lactis*
Cepa	*Bifidobacterium animalis lactis BB-12*

Microbiota intestinal: FAMILIAS

- **FIRMICUTES:** *Clostridios, Lactobacilos*
- **BACTERIODETES:** *Bacteroides*
- **ACTINOBACTERIAS:** *Bifidobacterias*
- **PROTEOBACTERIAS:** *E. Coli*

Microorganismos más utilizados

- ***Lactobacillus***
- ***Bifidobacterium***
- *Enterococcus*
- ***Saccharomyces boulardi***
- *Escherichia coli*
- *Baciluscereus*
- *Clostridium butyricum*

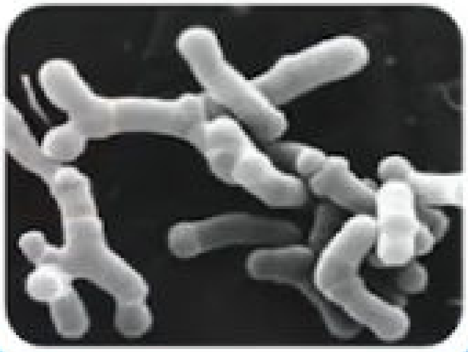


LACTOBACILLUS

- *Gram +*
- *Rods*
- *Catalase -*
- *Aerotolerant*
- *Mesophylic/thermophylic*
- *Fermentative*
- *Lactis Acid bacteria*
- *GC <50%*

BIFIDOBACTERIUM

- *Gram +*
- *Variable morphology*
- *Catalase - (in anaerobiosis)*
- *Aerotolerant*
- *Thermophylic (opt. Tª 37-42ºC)*
- *Fermentative (F6PPK Shunt)*
- *NO Lactis Acid bacteria*
- *GC 50-67%*



Mecanismos de los Probióticos implicados en la Inmunomodulación

PROBIÓTICOS: Mecanismos implicados en la Inmunomodulación

EN EL LUMEN INTESTINAL

↑ Producción local de IgA

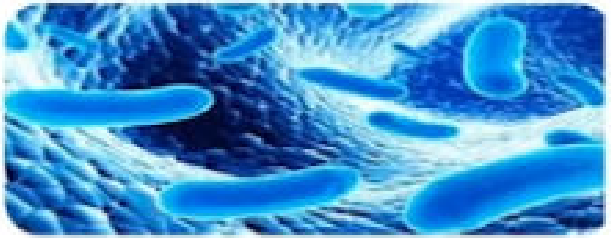
Modulación de la Microflora Intestinal

Hidrolisis de Péptidos Antigénicos

MUCOSA INTESTINAL

Modulación de la Permeabilidad

Estimulación de la diferenciación celular



MÁS ALLÁ DE LA MUCOSA

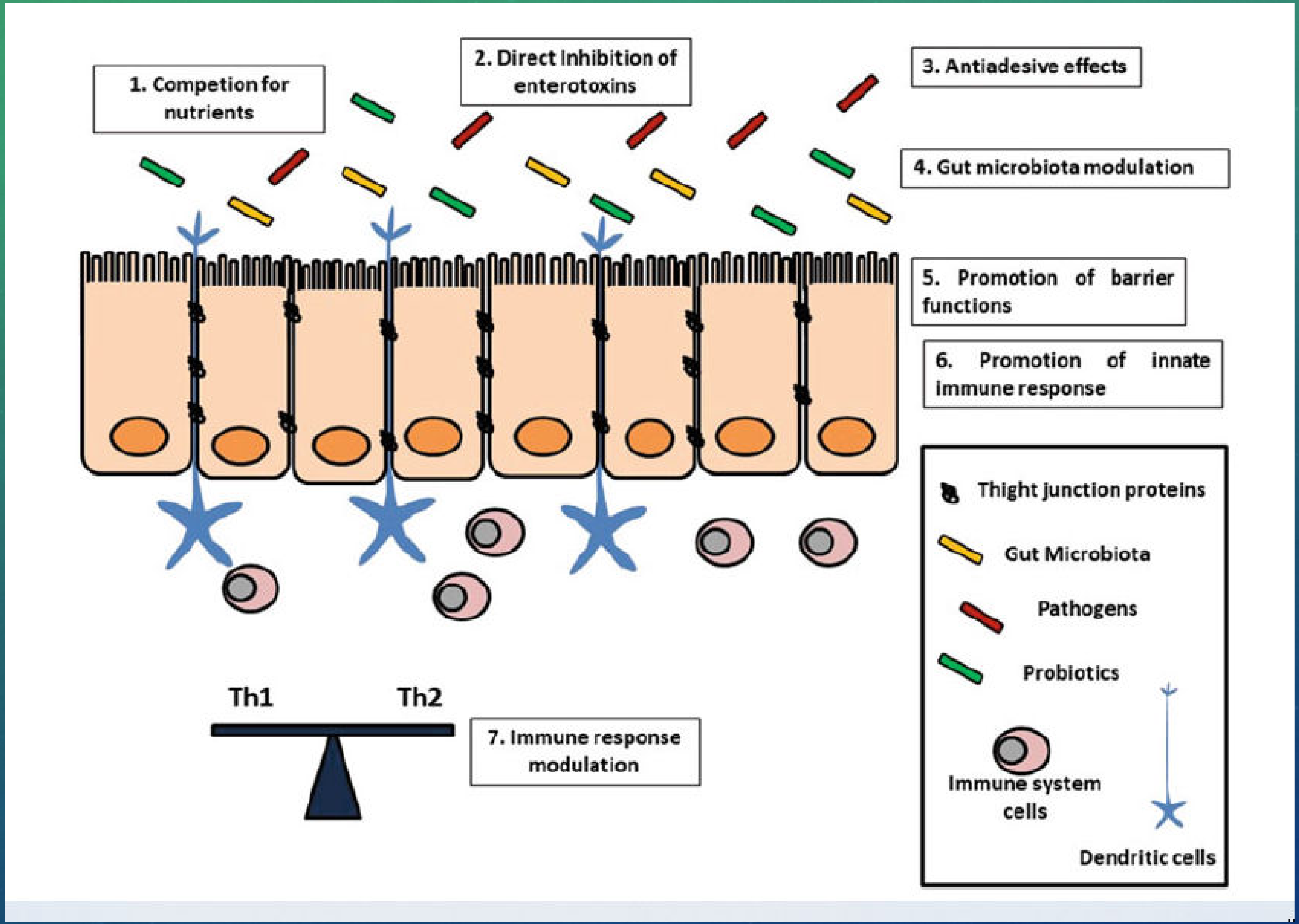
Modulación del sistema Inmune

Impacto en el sistema nervioso entérico

Inducción de la Tolerancia Oral

Nutrients **2013**, *5*, 651-662

Mecanismos de acción de probióticos



Lo Vecchio 2019 Adv Exp Med Biol 2019

Producción ácidos grasos cadena corta por bífidobacterias

Acidos grasos de cadena corta (SCFAs) son importante Fuente de energía para enterocitos y son Moléculas señalizadoras .

SCFAs interactúan con receptors de SCFA : GPR41 y GPR43 .

Acetato puede atenuar lipólisis intracellular al disminuir fosforilación de lipasa.

Propionata y Butirato pueden disminuir la secreción de citoquinas proinflamatorias disminuyendo infiltración local de macrófagos.

Probióticos

Nancare Protect

- Bifidobacterium animalis subsp. Lactis (CNCM I-3446)
- Contiene 10^9 UFC por cada 5 gotas

Bion BB

- Bifidobacterium BB-12® (Bifidobacterium Lactis BB12
- Contiene: 1 x 10^9 UFC por cada 6 gotas

Biogaia

- Lactobacillus reuteri Protectis (L. reuteri DSM 17938)
- Contiene: 1 x 10^8 UFC por cada 5 gotas

Estudios o RCTs

1.- Beneficios fórmula con Probióticos y Prebióticos en Microbiota intestinal

Efecto de una fórmula suplementada con 1 Prebiótico (mezcla de oligosacáridos derivados de leche de vaca (BMOS) conteniendo galactooligosacáridos tales como 3′ y 6′-sialillactosa) y el Probiótico *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (*B. lactis*) strain CNCM I-3446 sobre los niveles de bifidobacteria en niños nacidos vía vaginal y cesárea.

Cooper Clin. Medicine Insights Pediatrics 2016

Human Milk Oligosaccharides y Sistema Inmune

Leche materna : lactosa (70 g/ l) ; lípidos (40 g/l), HMO (5–15 g/l) , proteína (8 g/l);

Oligosacáridos de leche humana (HMO) son sintetizados desde lactosa en glándula mamaria.

Leche humana contiene probióticos (microbiota de glándula mamaria).

HMO : Human milk oligosacáridos

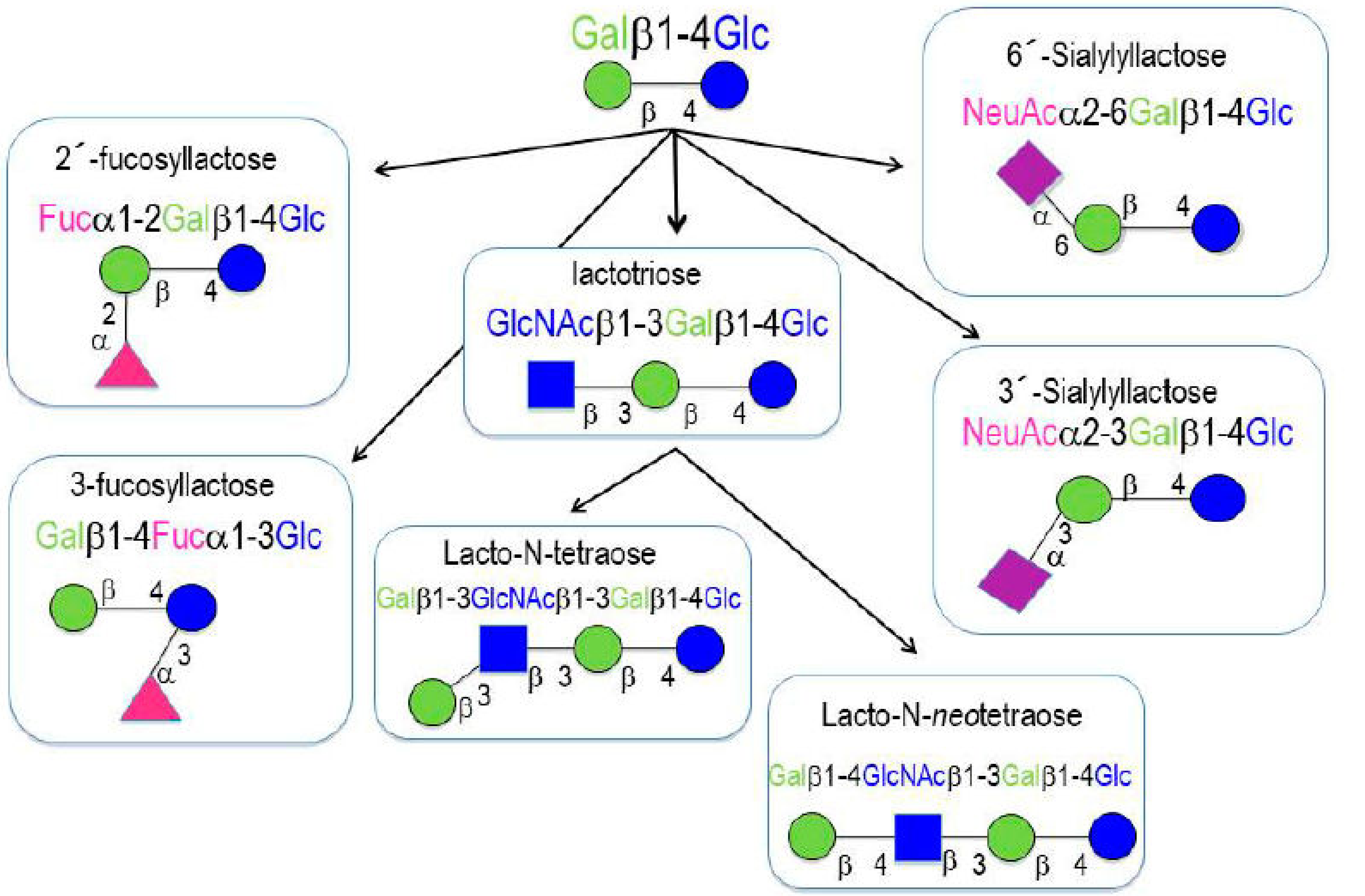


Figure 1. Human milk oligosaccharides (HMO) basic structures.

Nutrients 2018

Humanos carecen de enzimas (sialidasas, fucosidasas) que digieran los HMOs ➔ alcanzan el colon intactos donde son digeridos por microbiota intestinal ➔ prebióticos .

Leche materna : Streptococcus , Staphylococcus species, Bifidobacterium, Lactobacillus, Propionibacteria, Enterococcus y miembros de familia Enterobacteriaceae.

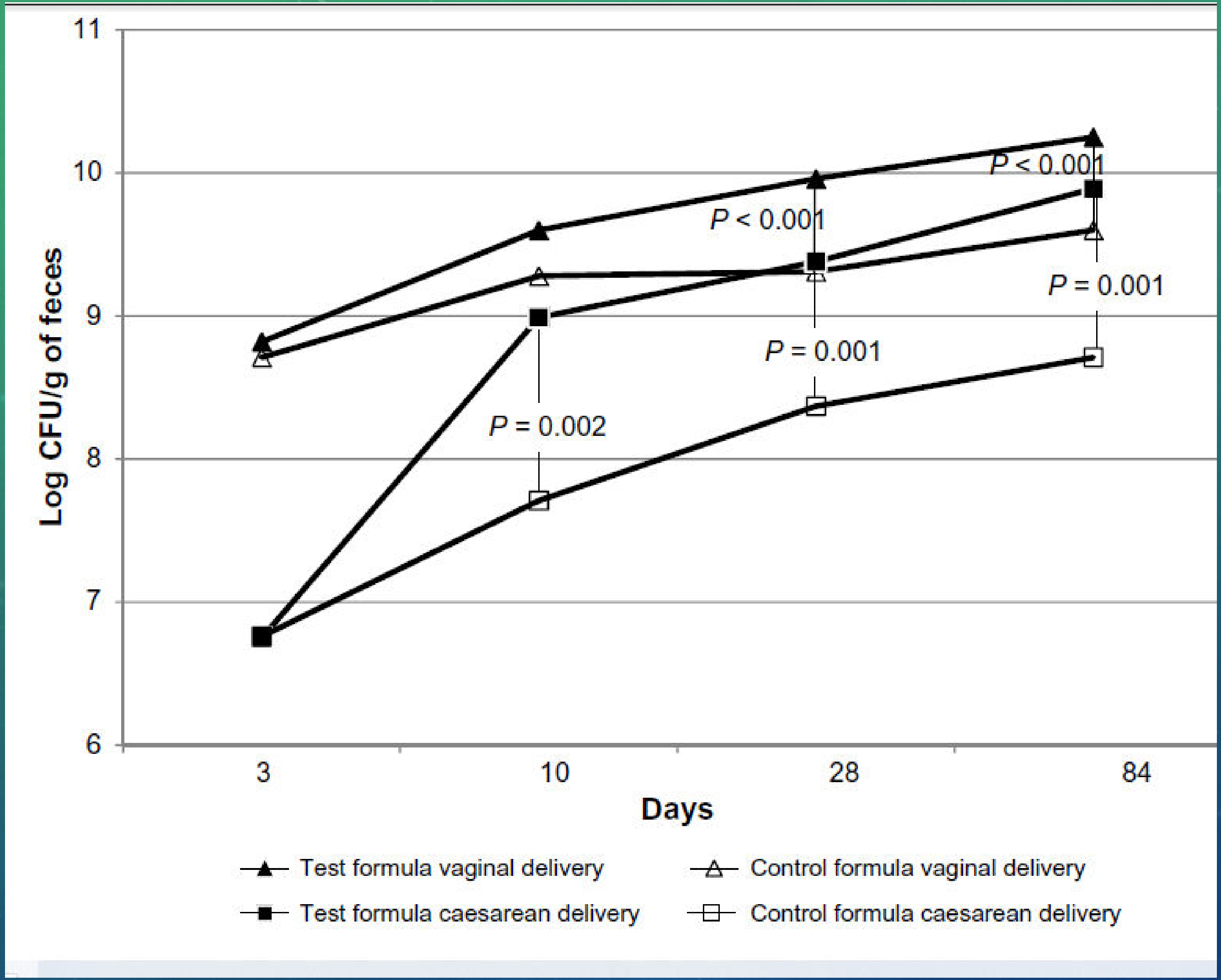
2.- Beneficios fórmula con Probióticos en Microbiota intestinal

Table 2. Fecal bifidobacteria counts (log cfu/g) at 10 days of age, full analysis set.

	VAGINAL DELIVERY		CESAREAN DELIVERY	
	TEST FORMULA (n = 115)	CONTROL FORMULA (n = 113)	TEST FORMULA (n = 92)	CONTROL FORMULA (n = 101)
Number of infants (%) available for analysis	59 (51.3)	49 (43.4)	36 (39.1)	33 (32.7)
Mean (SD)	9.60 (1.09)	9.28 (1.37)	8.99 (1.44)	7.71 (1.68)
Median (min – max)	10.06 (5.93–10.77)	9.85 (6.15–10.79)	9.41 (6.30–10.94)	6.30 (6.30–10.51)
Treatment effect *P* value*	0.126		0.002	

Notes: *Nonparametric Wilcoxon test for Test infant formula versus Control infant formula.
Abbreviations: cfu, colony-forming units; SD, standard deviation; min, minimum; max, maximum.

Cooper Clin. Medicine Insights Pediatrics 2016



Mayor recuento de UFC en Fórmula con probiótico en parto vaginal

3.- Efectos sobre Sepsis tardía

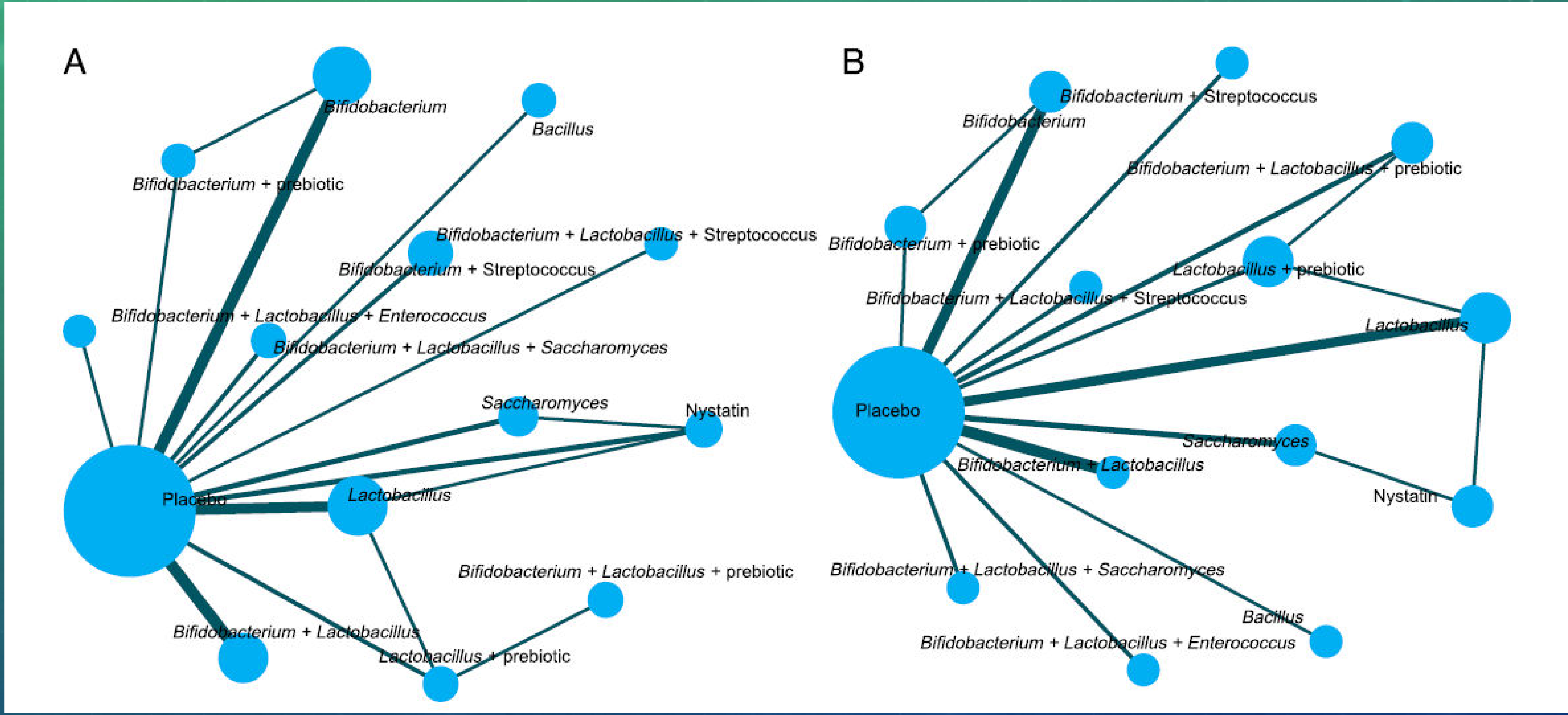
- RCT, doble ciego, multicéntrico
- Pt < 32 s y < 1.500 = 1099
- Suplementados con mezcla probióticos: Bífidobacterium longum, Streptococcus thermophilus y Bífidobacterium animalis lactis

CONCLUSIONS: probióticos B infantis, S thermophilus y B lactis disminuyeron NEC Bell etapa ≥ 2 significativamente en prematuros pero no sepsis de inicio tardío ni mortalidad.

Treatment with this combination of probiotics appears to be safe.

Jacobs Pediatrics 2013

4.- Effects of Probiotics in Preterm : A Network Meta-analysis

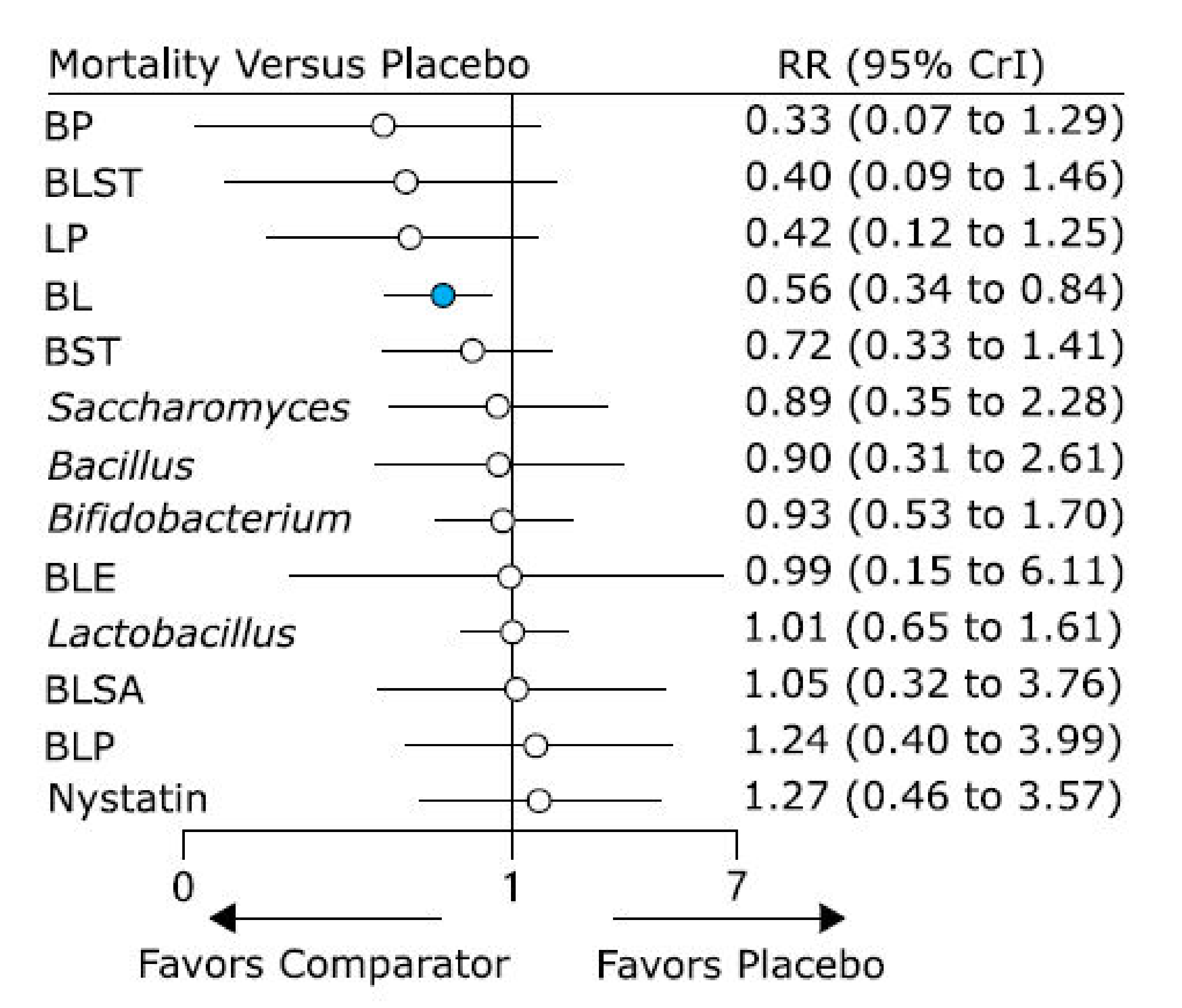


45 RCTs

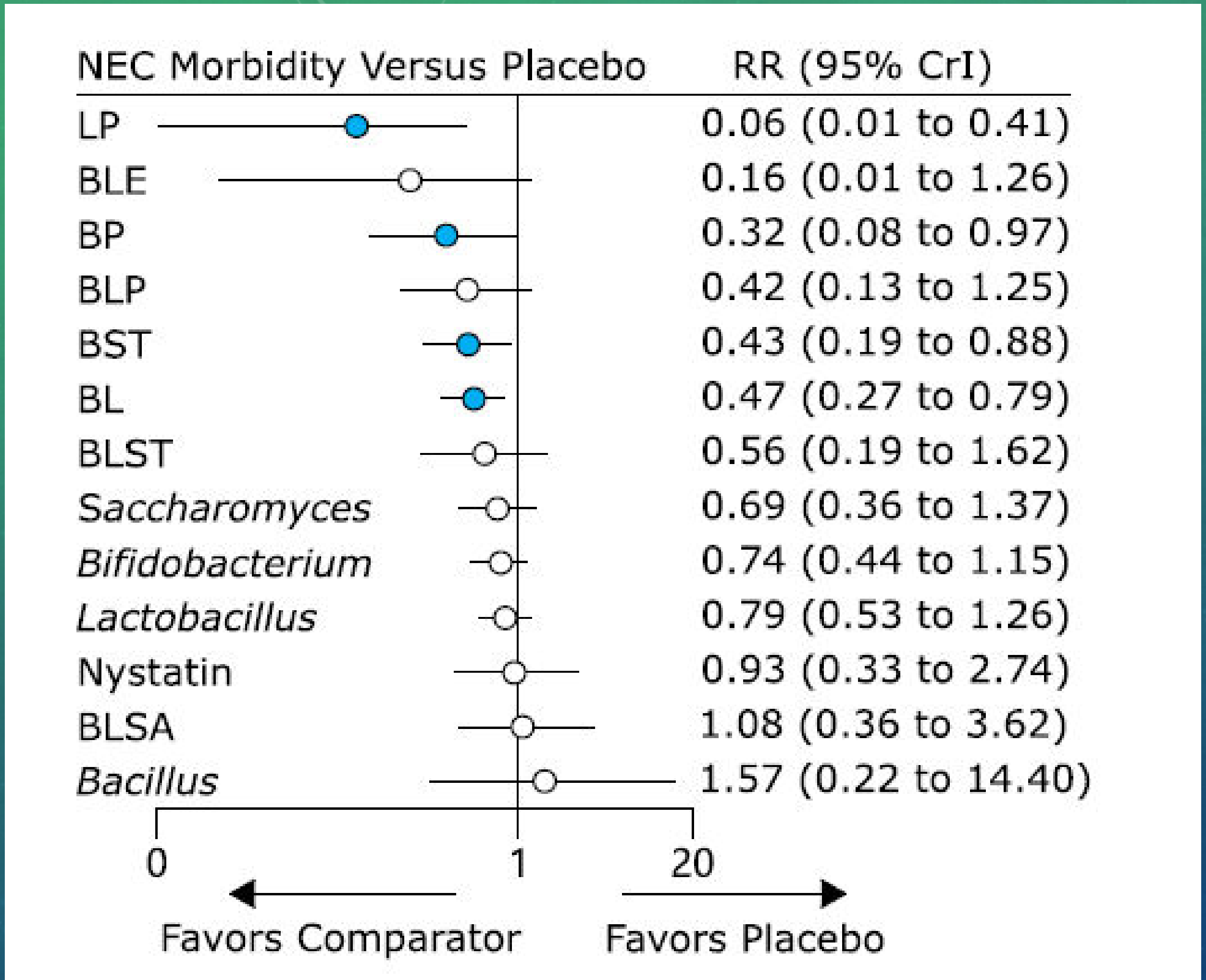
12.320 Pt

A: Mortalidad **B: Morbilidad : Nec** **Cheng Chi Pediatrics , January 2021**

No. Participants	Design	Location	Inclusion Criterion	Outcomes	Arms, *n*	Treatment	No. Randomized	Gestational Age, Mean (SD)	Birth Wt, Mean (SD)	Male, *n*	Treatment Duration, wk	Dosage, CFU	Times per d
283	DB	Japan	LBW	1,2,3,5	2	Placebo	130	28.5 (3.3)	998 (281)	71	Reach 2000 g	2.5×10^9	1
						Bifidobacterium	153	28.6 (2.9)	1016 (289)	87	Reach 2000 g	2.5×10^9	1
89	SB	United States	LBW, PTB	2,4	3	Placebo	29	29.3 (2.6)	1363 (363)	19	4	5×10^8	1
						LP	30	29.5 (2.6)	1394 (365)	21	4	5×10^8	1
						BLP	30	29.5 (2.6)	1394 (365)	21	4	5×10^8	1
110	DB	South Africa	LBW	2,3,4	2	Placebo	56	29 (3)	1215 (189)	24	4	3.5×10^8	1
						BL	54	29 (4)	1258 (201)	29	4	3.5×10^8	1
134	DB	Sweden	LBW, PTB	1,2,3,4	2	Placebo	66	25.5 (1.3)	740 (148)	42	Reach 2000 g	1.3×10^8	1
						Lactobacillus	68	25.5 (1.2)	731 (129)	32	Reach 2000 g	1.3×10^8	1
125	SB	China	LBW, PTB	3,5	2	Placebo	63	33 (1.41)	1957 (51)	24	1	1×10^9	1
						Saccharomyces	62	33 (0.72)	1947 (54)	27	1	1×10^9	1



BL, Bifidobacterium + Lactobacillus

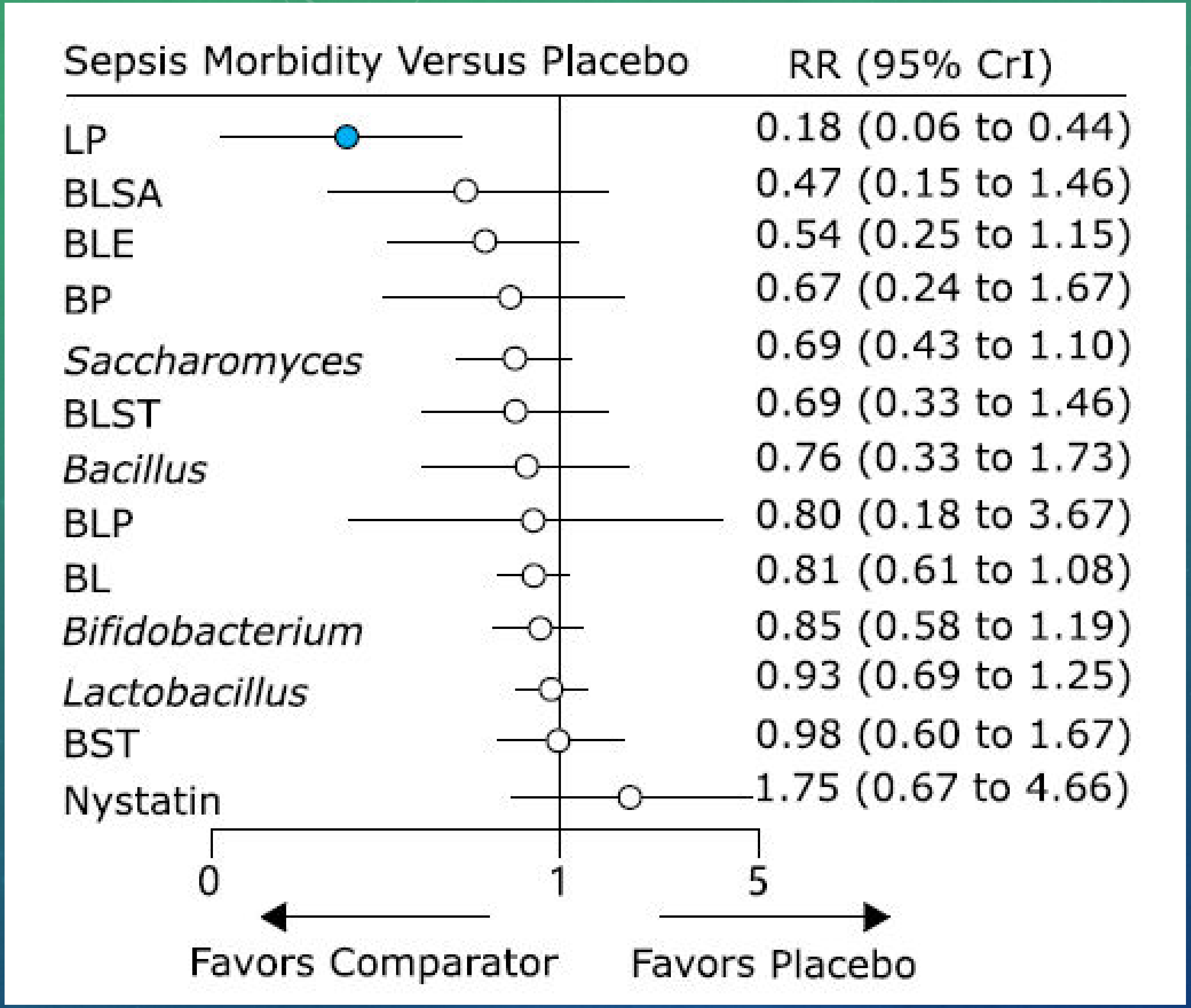


LP : Lactobacillus + prebiotic ;

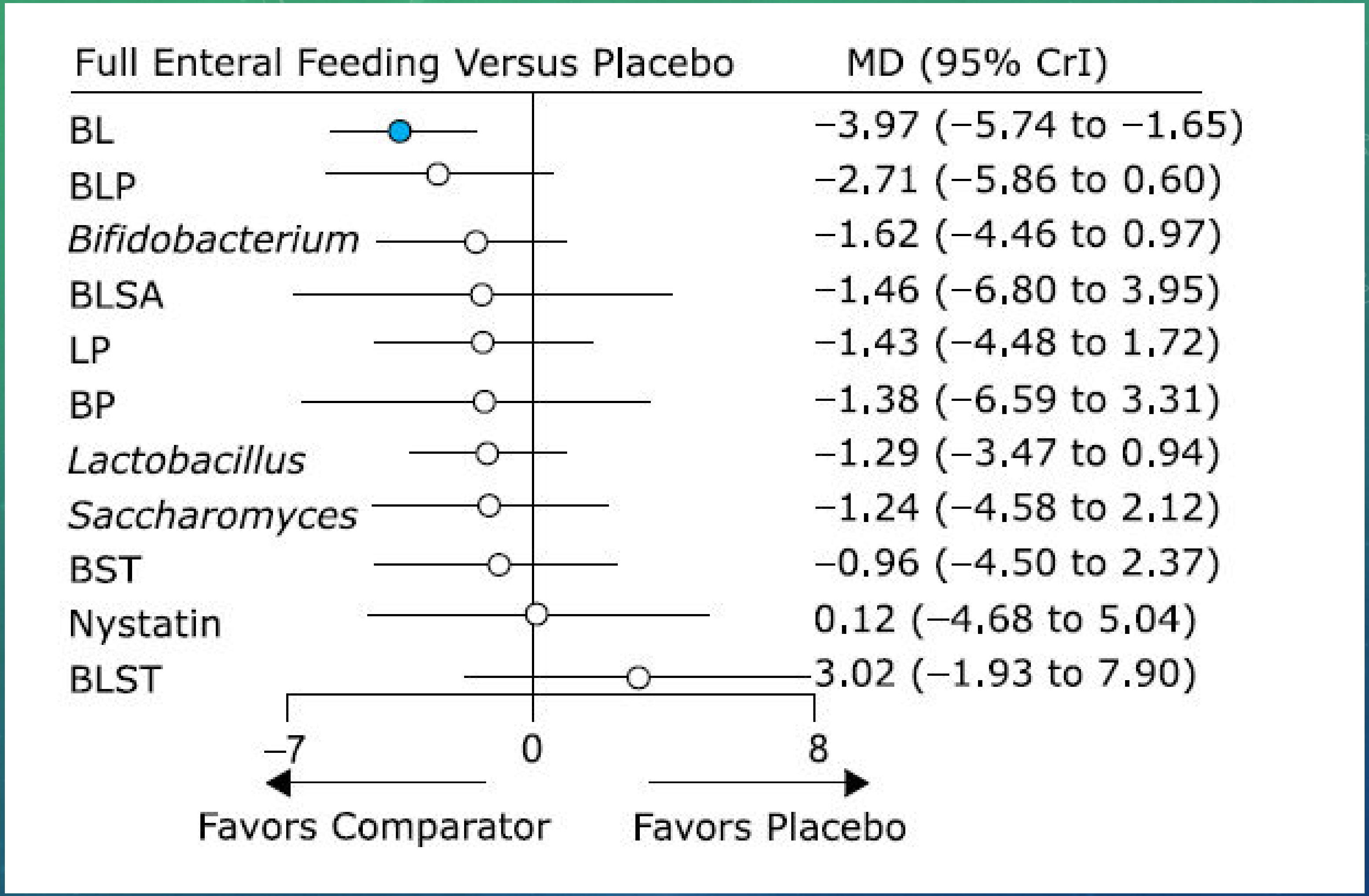
BP : Bifidobacterium + prebiotic ,

BST : Bifidobacterium + Streptococcus;

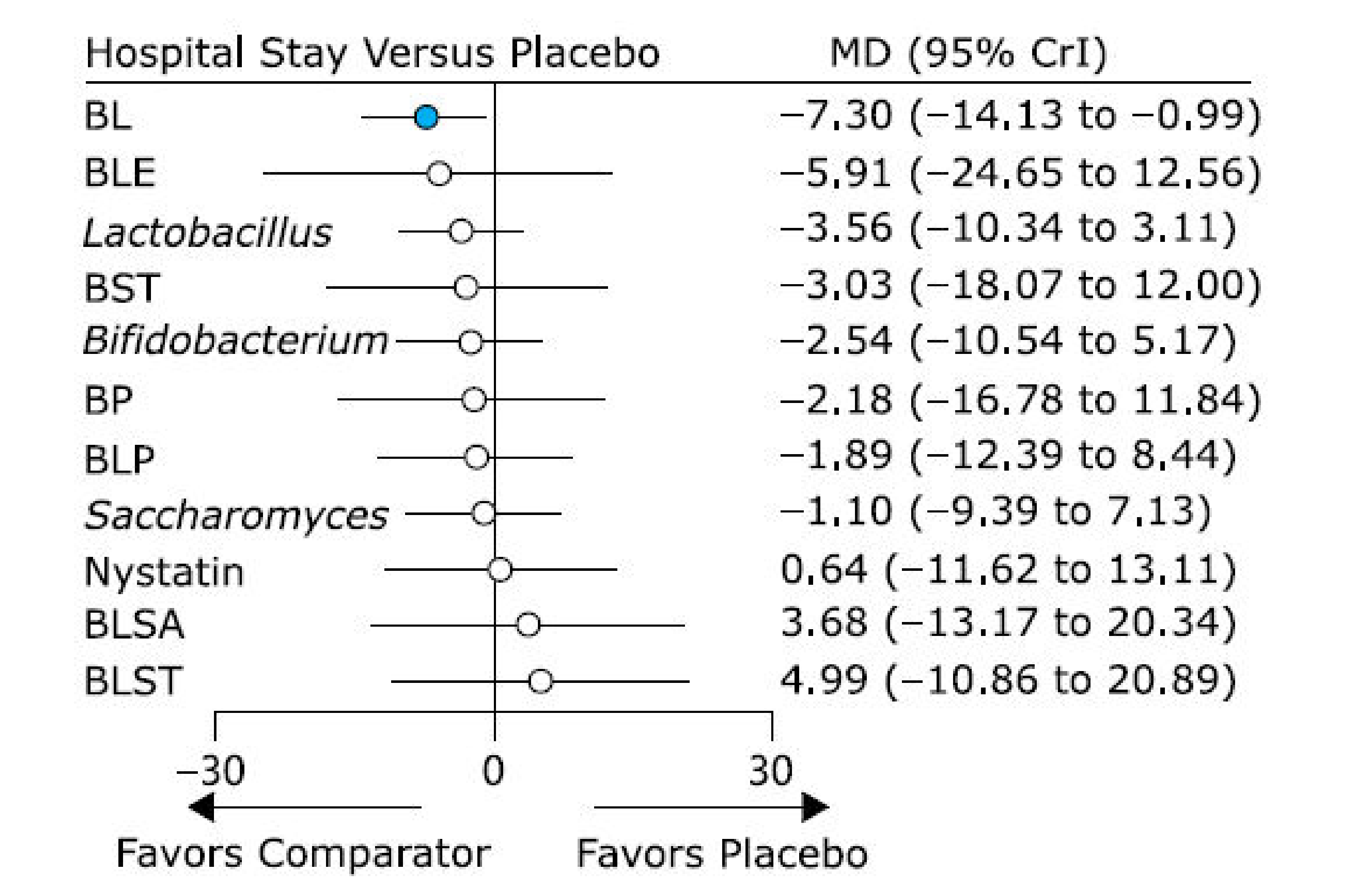
BL : Bifidobacterium + Lactobacillus



LP : Lactobacillus + prebiotic



BL : Bifidobacterium + Lactobacillus



BL : Bifidobacterium + Lactobacillus

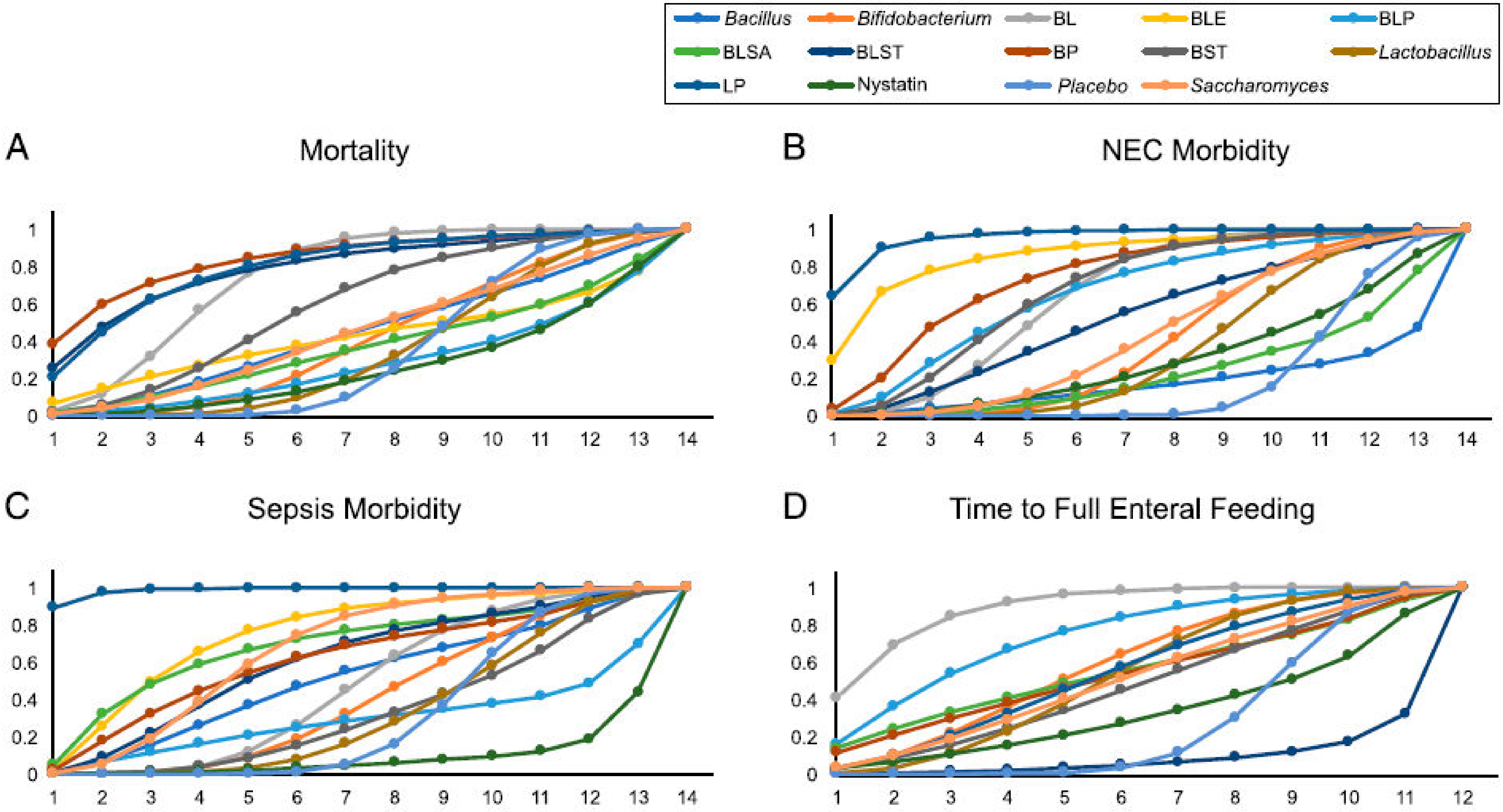
Effects of Probiotics in Preterm Infants : A Network Meta-analysis

- Bayesian Markov chain Monte Carlo modeling → Sucra (AUC)

- Bifidobacterium + prebiótico → < Tasa Mortalidad (SUCRA 83.94%)
  Lactobacillus + prebiotic (SUCRA 79.69%) y Bifidobacterium + Lactobacillus (SUCRA 73.81%).
- Lactobacillus + prebiotic → < tasa de NEC y sepsis (SUCRA 95.62% y 98.85% respectivamnte

- Bifidobacterium + Lactobacillus : intervención más efectiva en disminuir tiempo hasta alimentación enteral complete (SUCRA 89.41%) y duración estadía hospitalaria (SUCRA 82.13%).

Cheng Chi Pediatrics , January 2021



Bacillus
Bifidobacterium
BL
BLE
BLP
BLSA
BLST
BP
BST
Lactobacillus
LP
Nystatin
Placebo
Saccharomyces
A
Mortality
B
NEC Morbidity
C
Sepsis Morbidity
D
Time to Full Enteral Feeding

Conclusiones de este estudio

Eficacia de suplementar con 1 Probiótico único es limitada.

Riesgo de muerte más bajo en prematuros que reciben Bifidobacterium + Prebiótico.

Lactobacillus + prebiotic → >   probabilidad de ser mejor intervención para disminuir Morbilidad NEC .

Para lograr efectos óptimos se recomienda uso de Prebiótico y Probiótico especialmente Lactobacillus o Bifidobacterium.

Cheng Chi   Pediatrics , January 2021

5.- Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants

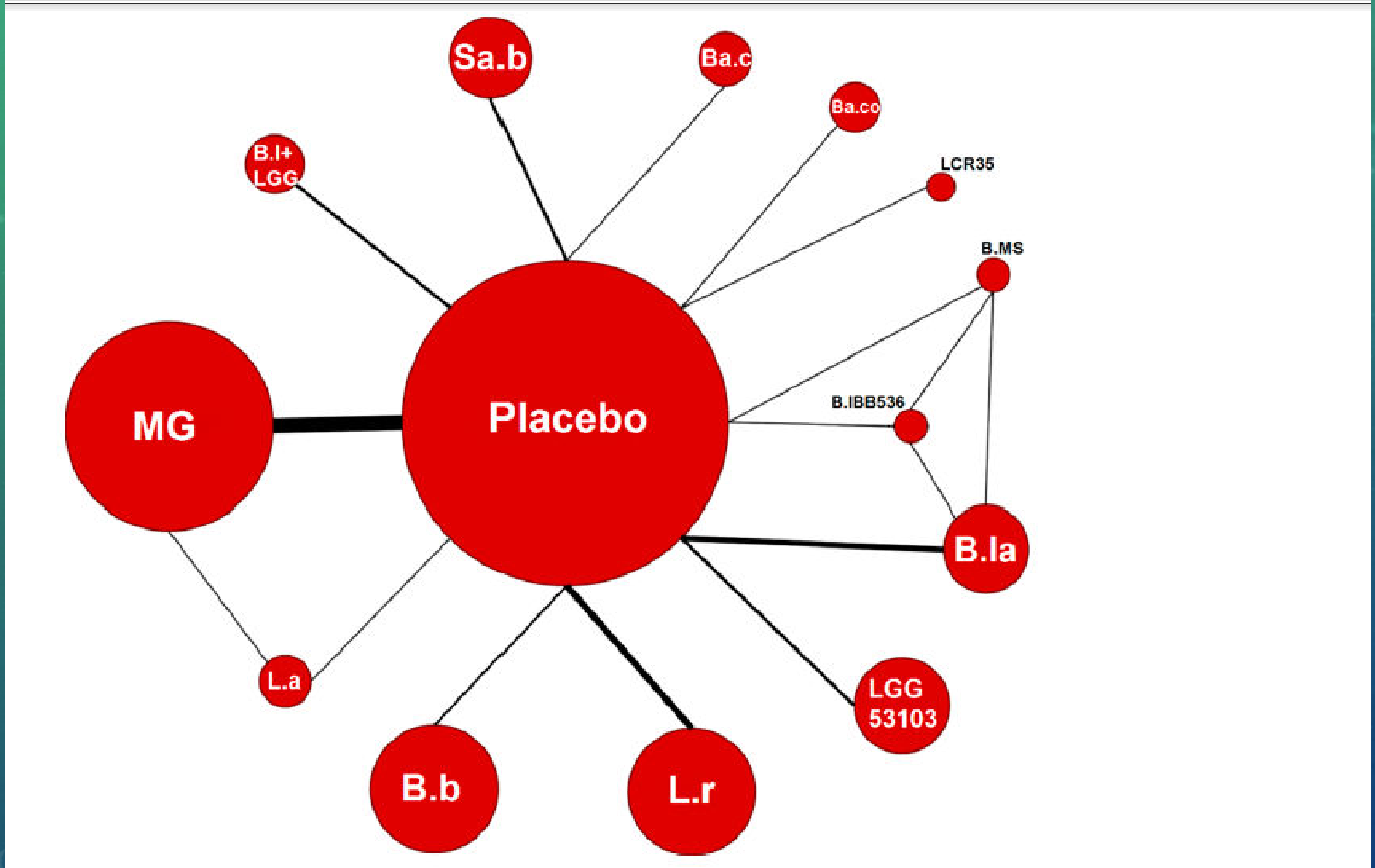


Figure 2. Network diagram. The area of the nodes is based on the total number of patients

Bayesiano Network metaanálisis

Prisma statement

Sucra (AUC)

Isadora Beghetti . Nutrients 2021

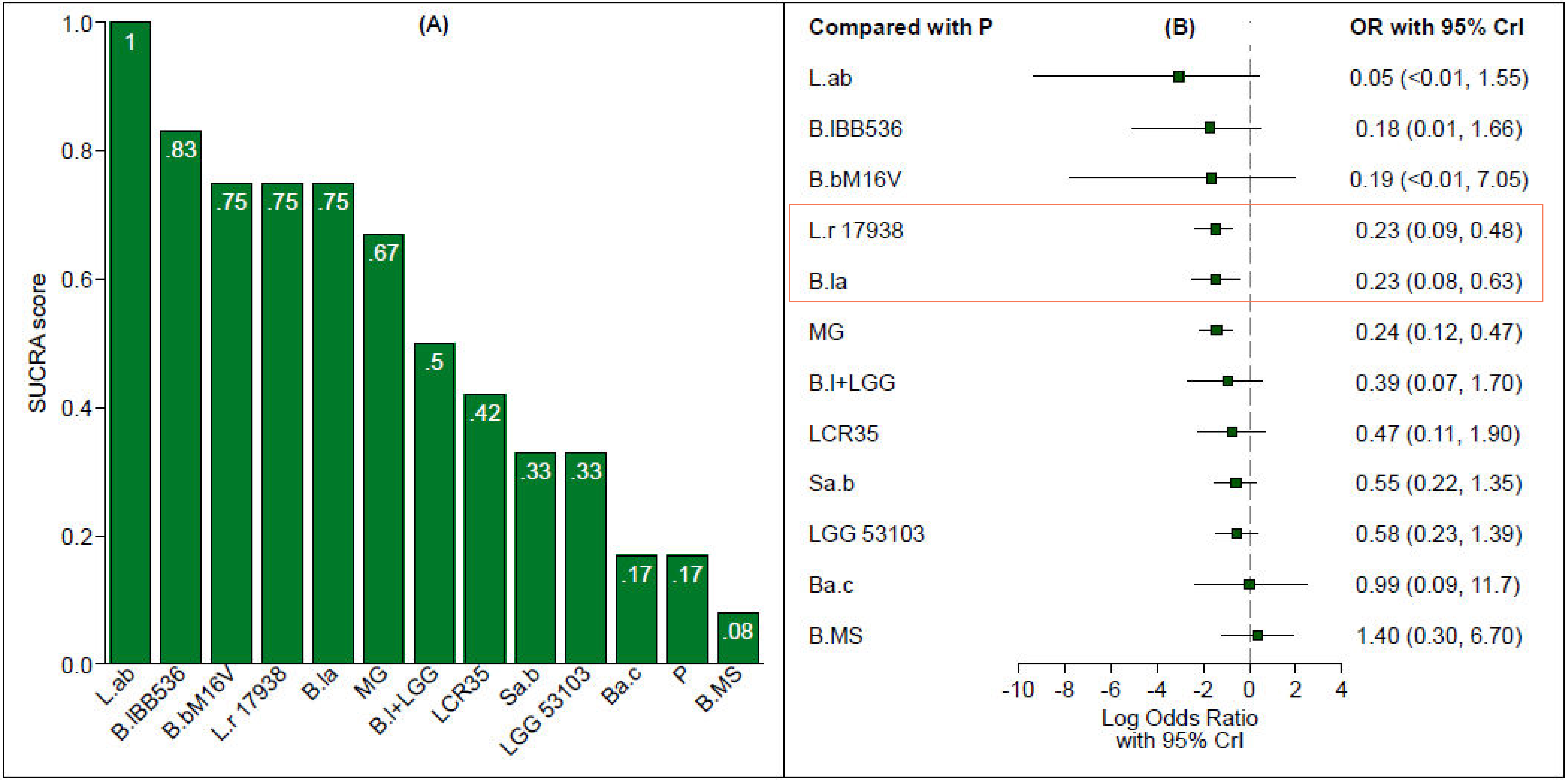


Figure 4. Bar chart of SUCRA scores (**A**) and forest plot of relative effect sizes compared to placebo (**B**) for each treatment

Conclusiones de este estudio

Resultados del análisis → confirman eficacia de combiner 1 o más Lactobacillus spp y 1 ó más Bifidobacterium spp.

Bifidobacterium lactis and Lactobacillus reuteri significantly reduced severe NEC.

Isadora Beghetti . Nutrients 2021

Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm : a Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials

Table 3. Detailed active treatment probiotic combinations and strains showing effectiveness compared to placebo

	All-cause Mortality	NEC (stage ≥ II)	Reduction in days to reach full feed	Reduction in days of hospitalization
***Lactobacillus* spp and *Bifidobacterium* spp**	- *L. rhamnosus* ATCC 53103 + *B. longum* subsp. *infantis* - *L. casei* + *B. breve* - *L. acidophilus*+ *B. longum* subsp. *infantis* - *L. acidophilus* + *B. bifidum* - *L. rhamnosus* ATCC 53103 + *B. longum* subsp. *longum* Reuter ATCC BAA-999 - *L. acidophilus* + *B. bifidum* + *B. animalis* subsp. *lactis* + *B. longum* subsp. *longum*	- *L. rhamnosus* ATCC 53103 + *B. longum* subsp. *infantis* - *L. casei* + *B. breve* - *L. rhamnosus* + *L. acidophilus* + *L. casei* + *B. longum* subsp. *infantis* + *B. bifidum* + *B. longum* subsp. *longum* - *L. acidophilus* + *B. longum* subsp. *infantis* - *L. acidophilus* + *B. bifidum* - *L. rhamnosus* ATCC 53103 + *B. longum* subsp. *longum* Reuter ATCC BAA-999 - *L. acidophilus* + *B. bifidum* + *B. animalis* subsp. *lactis* + *B. longum* subsp. *longum*	- *L. casei* + *B. breve* - *L. rhamnosus* + *L. acidophilus* + *L. casei* + *B. longum* subsp. *infantis* + *B. bifidum* + *B. longum* subsp. *longum* - *L. acidophilus* + *B. bifidum* - *L. acidophilus* + *B. bifidum* + *B. animalis* subsp. *lactis* + *B. longum* subsp. *longum*	-
Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis	-	- *B. animalis* subsp. *lactis* - *B. animalis* subsp. *lactis* DSM 15954	-	- *B. animalis* subsp. *lactis*
Lactobacillus reuteri	-	- *L. reuteri* DSM 17938 - *L. reuteri* ATCC 55730	- *L. reuteri* DSM 17938 - *L. reuteri* ATCC 55730	- *L. reuteri* DSM 17938 - *L. reuteri* ATCC 55730
Lactobacillus rhamnosus	-	- *L. rhamnosus* ATCC 53103 - *L. rhamnosus* ATC A07FA - *L. rhamnosus* LCR 35	-	-

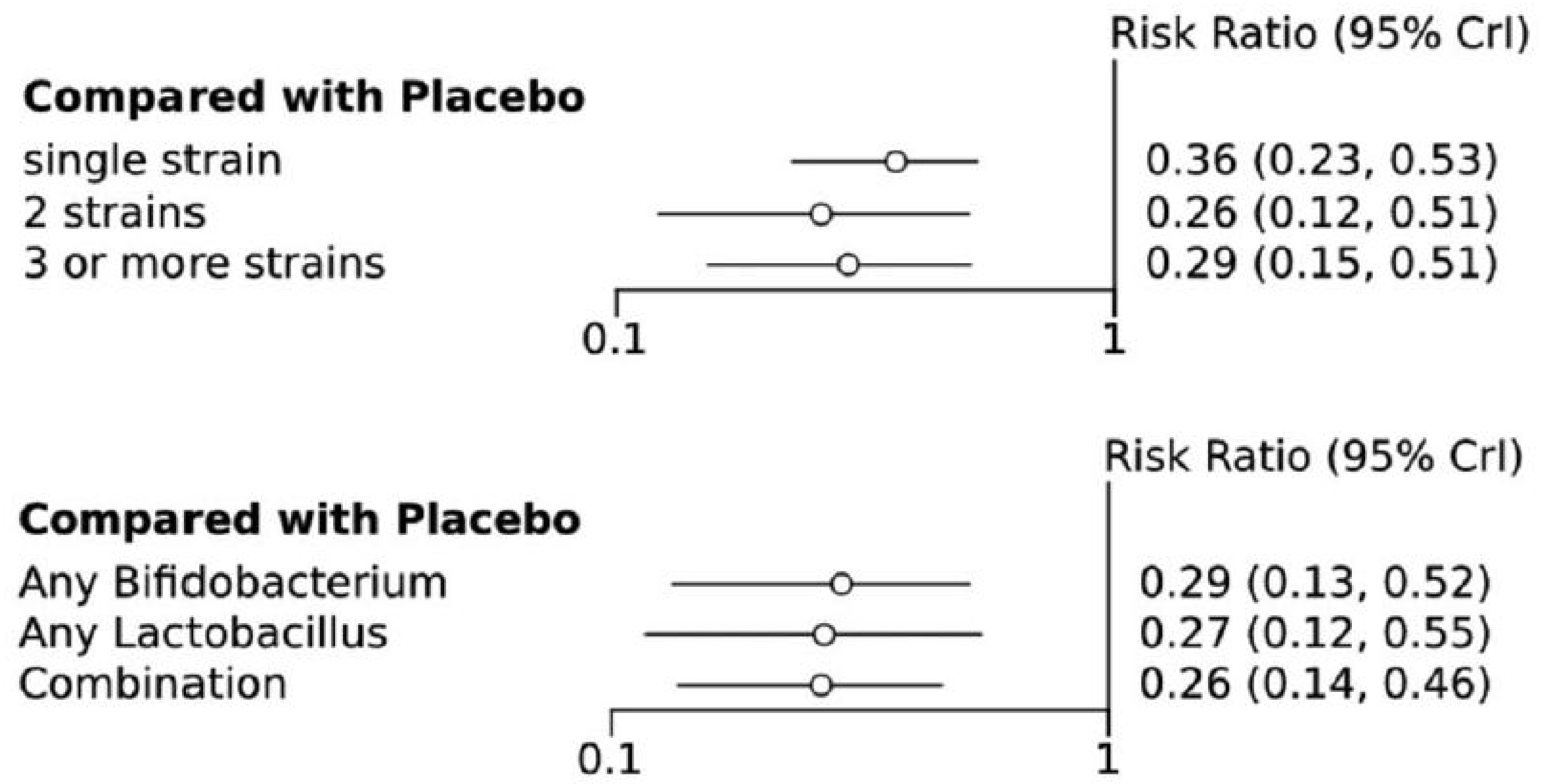
Morgan Gastroenterology 2020

Probiotics for Preterm Infants: ESPGHAN Committee Position Paper

Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition - Committee on Nutrition

Working Group for Probiotics and Prebiotics.

JPGN Volume 70, Number 5,2020


Risk Ratio (95% CrI)
Compared with Placebo
single strain
2 strains
3 or more strains
0.36 (0.23, 0.53)
0.26 (0.12, 0.51)
0.29 (0.15, 0.51)
0.1
1
Risk Ratio (95% CrI)
Compared with Placebo
Any Bifidobacterium
Any Lactobacillus
Combination
0.29 (0.13, 0.52)
0.27 (0.12, 0.55)
0.26 (0.14, 0.46)
0.1
1

6. If all safety conditions are met, the panel conditionally recommends the use of *L rhamnosus* GG ATCC 53103 at a dose ranging from 1×10^9 CFU to 6×10^9 CFU as it might reduce NEC stage 2 or 3 (low certainty of evidence).
7. If all safety conditions are met, the panel conditionally recommends using the combination of *B infantis* Bb-02, *B lactis* Bb-12, and *Str thermophilus* TH-4 at a dose of 3.0 to 3.5×10^8 CFU (of each strain) as it might reduce NEC stage 2 or 3 (low certainty of evidence).
8. The panel concludes that *no recommendation* can be made in either direction regarding the use of *L reuteri* DSM 17938 in preterm infants to reduce the risk of mortality, NEC stage 2 or 3, or sepsis (very low certainty of evidence). Additionally, *L reuteri* DSM 17938 is a partially D-lactate producing strain for which there is insufficient safety data available in preterm infants.

10. The panel conditionally recommends against using *B breve* BBG-001 to reduce the risk of mortality, NEC stage 2 or 3, or sepsis (low-to-moderate certainty of evidence).
11. The panel does not recommend the routine use of *S boulardii* for safety reasons (in line with the position of the European Medicine Agency, which contraindicates the use of *S boulardii* in patients with a central venous catheter, in critically ill patients, or in immunocompromised patients because of a risk of fungaemia) as well as lack of evidence of efficacy (very low to low certainty of evidence).
12. The panel conditionally recommends that whenever considering the use of probiotics, a strain (or combination of strains) with proven effectiveness and established safety profile should be selected, rather than focussing on administering multiple strains from different genera (very low certainty of evidence).

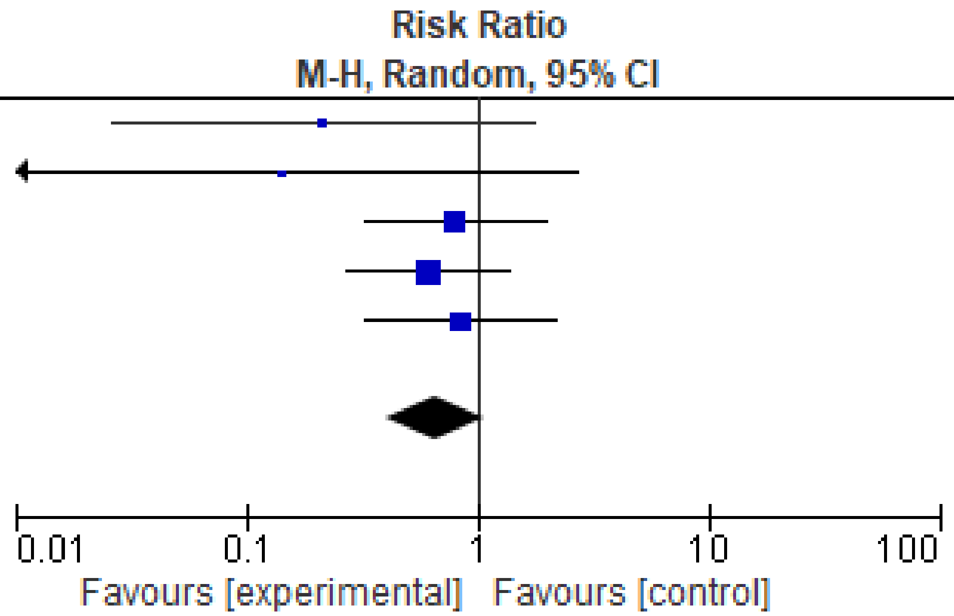
14. The available data do not clearly indicate an optimal start or length of treatment. The panel conditionally recommends individual units determine treatment duration based on the population who will receive them and their ongoing risk of diseases, such as NEC (very low certainty of evidence).
15. The panel conditionally recommends that in the clinical setting, the use of a single strain or combination of strains should be practise-based on positive results from well-conducted RCTs (very low certainty of evidence). In research settings, however, it is appropriate to test new strains or new combinations of strains.

Uso L. reuteri DSM 17938 en Prematuros en tasas NEC stage ≥ 2

	Experimental		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI
Cui, 2019	1	45	5	48	5.4%	0.21 [0.03, 1.76]
Kaban, 2019	0	47	3	47	2.8%	0.14 [0.01, 2.69]
Oncel, 2014	8	200	10	200	29.1%	0.80 [0.32, 1.99]
Rojas, 2012	9	372	15	378	36.3%	0.61 [0.27, 1.38]
Wejryd, 2019	7	68	8	66	26.3%	0.85 [0.33, 2.21]
Total (95% CI)		**732**		**739**	**100.0%**	**0.65 [0.40, 1.07]**
Total events	25		41			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.67, df = 4 (P = 0.61); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.70 (P = 0.09)



Probiotics for Preterm Infants: Which one(s) to Choose ?

The findings highlight the need for additional studies to determine if synbiotics are superior to probiotics for use in preterm infants and how human milk intake, which is a source of prebiotics, may influence the treatment effects of different probiotics strains.

Ravi Mangal Patel Pediatrics 2021

CONCLUSIONES

1.- La Microbiota intestinal juega un rol muy importante en la regulación y modulación del sistema inmune : eje microbiota-intestino-Sistema inmune.

2.- Diversos factores definen y dan forma al funcionamiento de la Microbiota .

3.- Estos mismos factores pueden afectar positiva o negativamente el adecuado funcionamiento del sistema inmune.

4.- Ciertas cepas probióticas tiene la capacidad de favorecer una adecuada modulación del sistema inmune incluso en niños con factores de riesgo como aquellos nacidos vías cesárea.

El equilibrio de la respuesta inmune depende en gran medida de la integridad de la Microbiota.

La salud inmunológica del intestino, mediada principalmente por la microbiota , influye en la salud a través de los diferentes ejes.

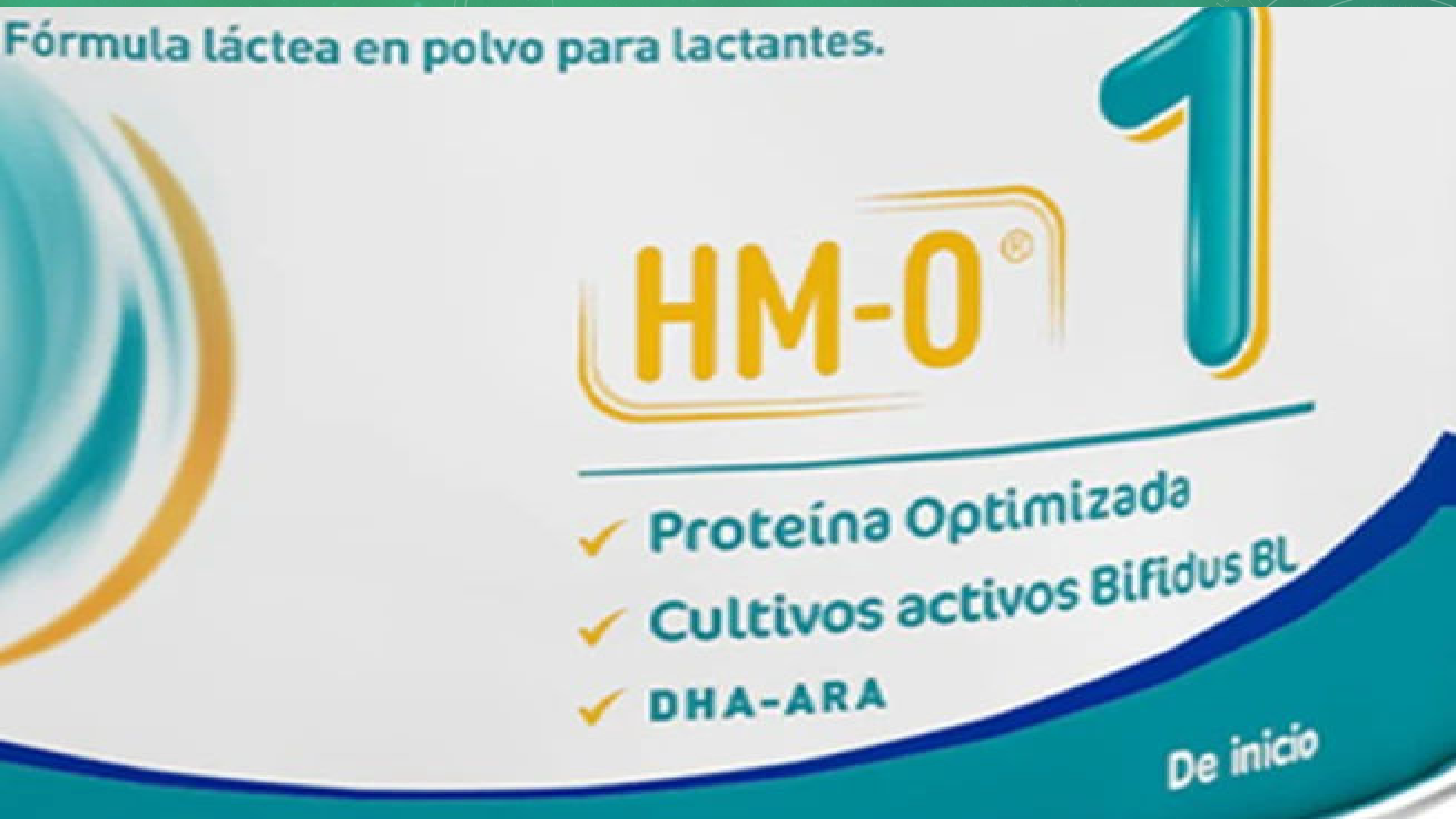
El uso racional de cepas probióticas , con un adecuado nivel de evidencia permite inmunoestimular la respuesta inmune y en algunos casos potenciar respuesta a algunas vacunas como la vacuna Antiinfluenza (uso desde 3 semanas antes) .

Promoting Human Milk and Breastfeeding for the Very Low Birth Weight Infant

Neonatal health care providers can support lactation in the NICU and potentially reduce disparities in the provision of mother's own milk by providing institutional supports for early and frequent milk expression and by promoting skin-to-skin contact and direct breastfeeding.

Promotion of human milk and breastfeeding for VLBW infants requires multidisciplinary and system-wide adoption of lactation support practices.

Margaret G. Parker Pediatrics Noviembre 2021



Fórmula láctea en polvo para lactantes.
HM-O®
1
Proteína Optimizada
Cultivos activos Bifidus BL
DHA-ARA
De inicio

FIN