

II Jornada del grupo de nutrición de farmacéutico de hospitales de Cataluña

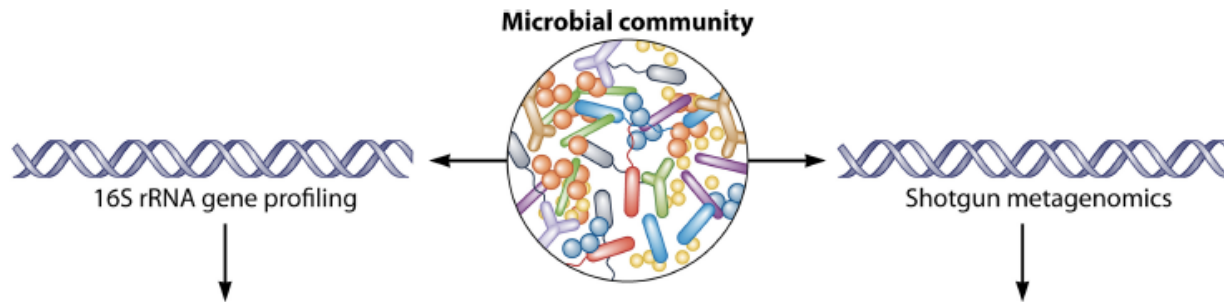
Microbiota en Pediatría

Dr. Carlos Ruiz H.

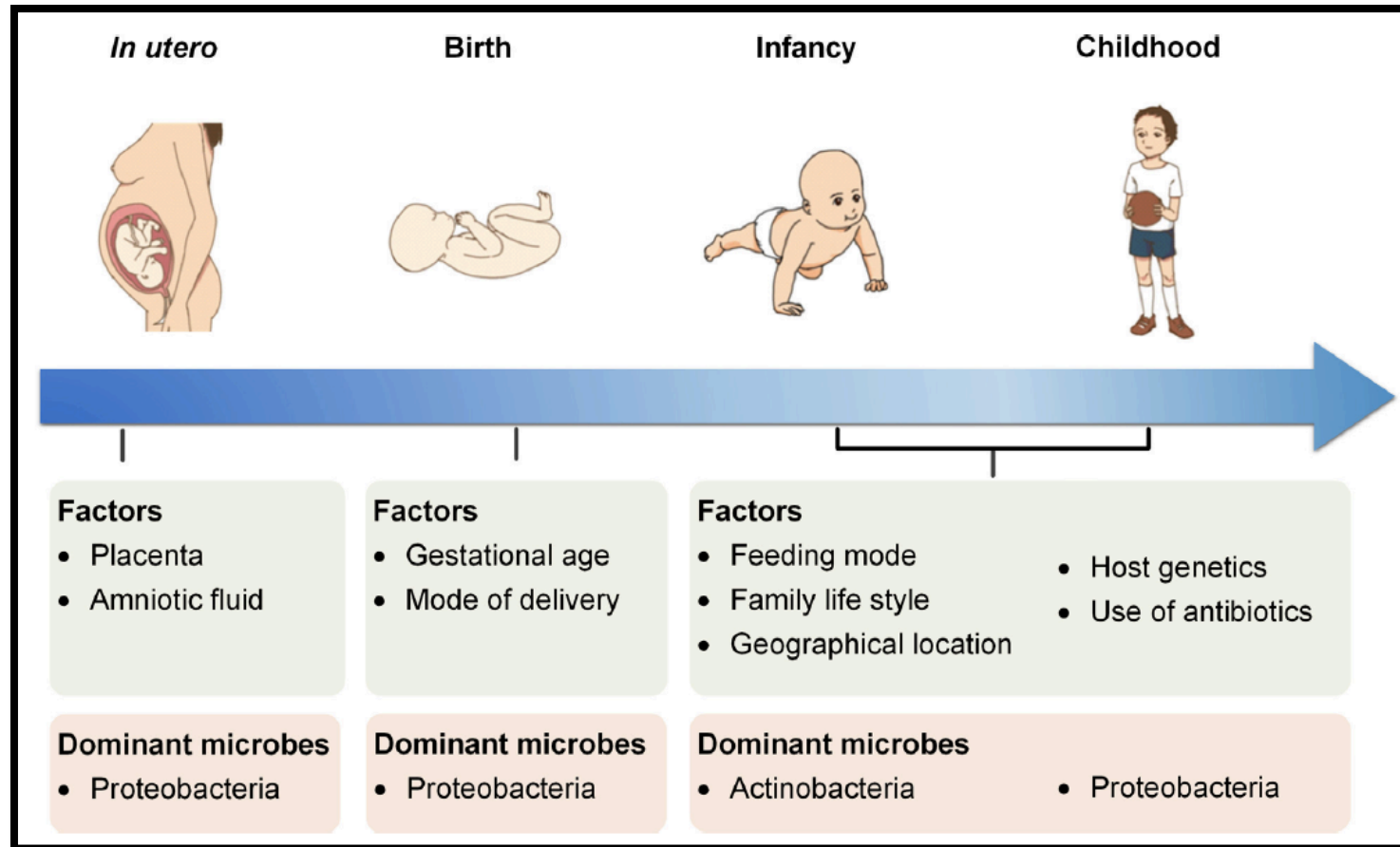
Médico Adjunto
Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

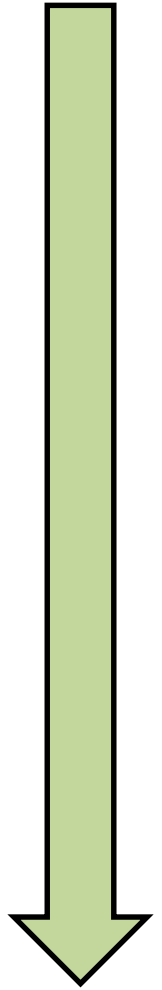
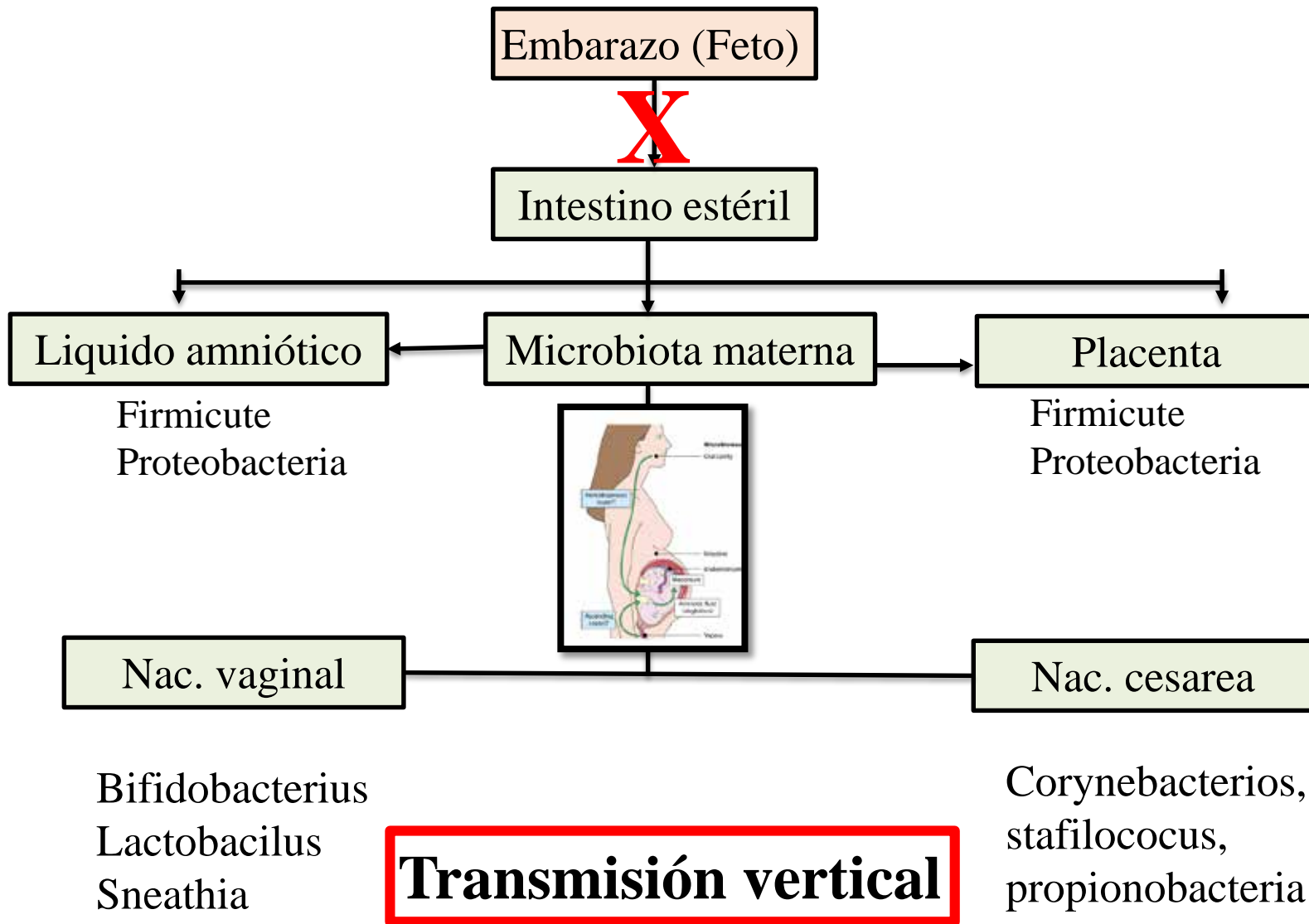
Introducción

- Evidencia actual, demuestran que microbiota intestinal tiene una enorme influencia en el desarrollo del niño y la maduración de su sistema inmune.
- Conocer la microbiota, es determinante para establecer el rol que tiene su alteración, en el desarrollo de diversas enfermedades.

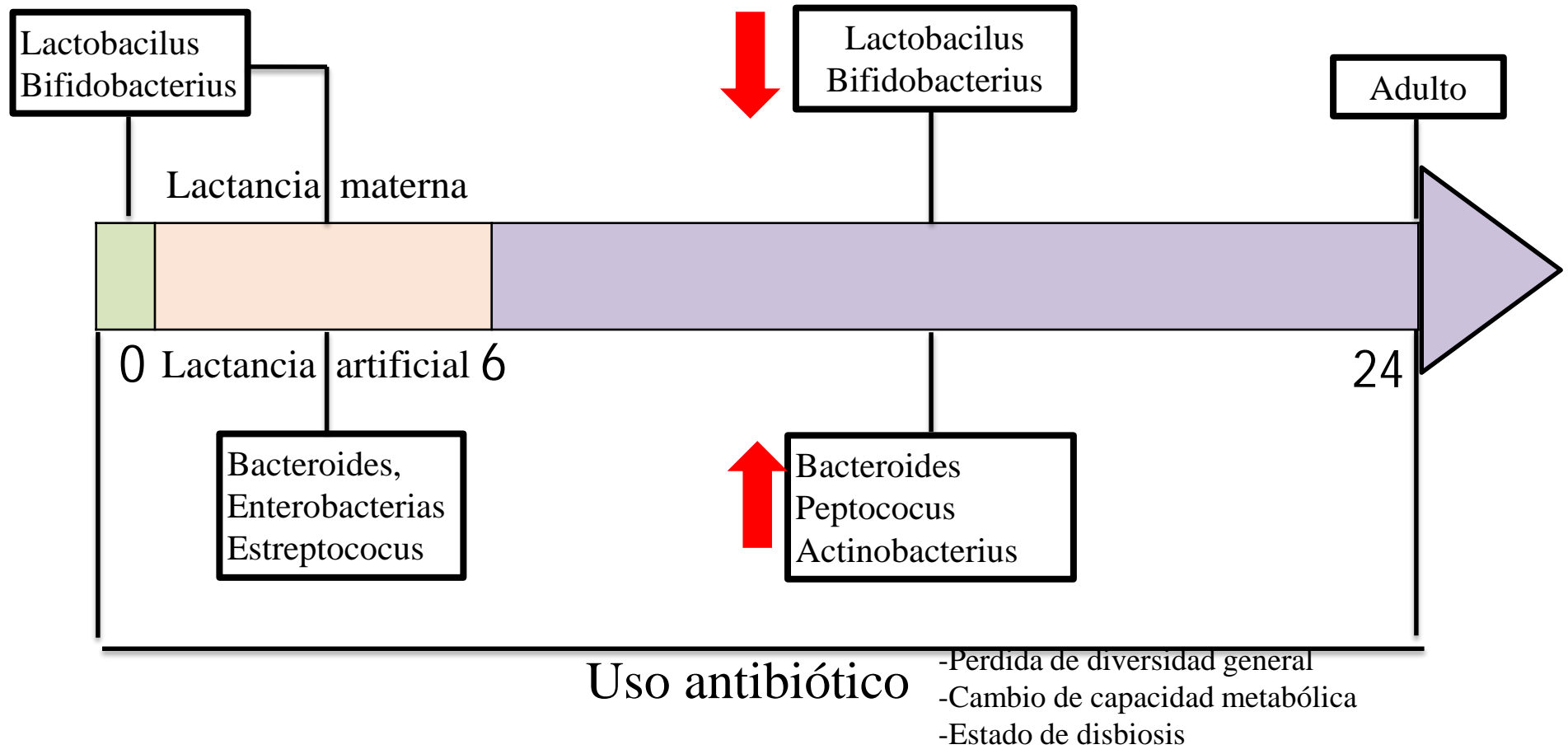


Evolución de la microbiota en la infancia

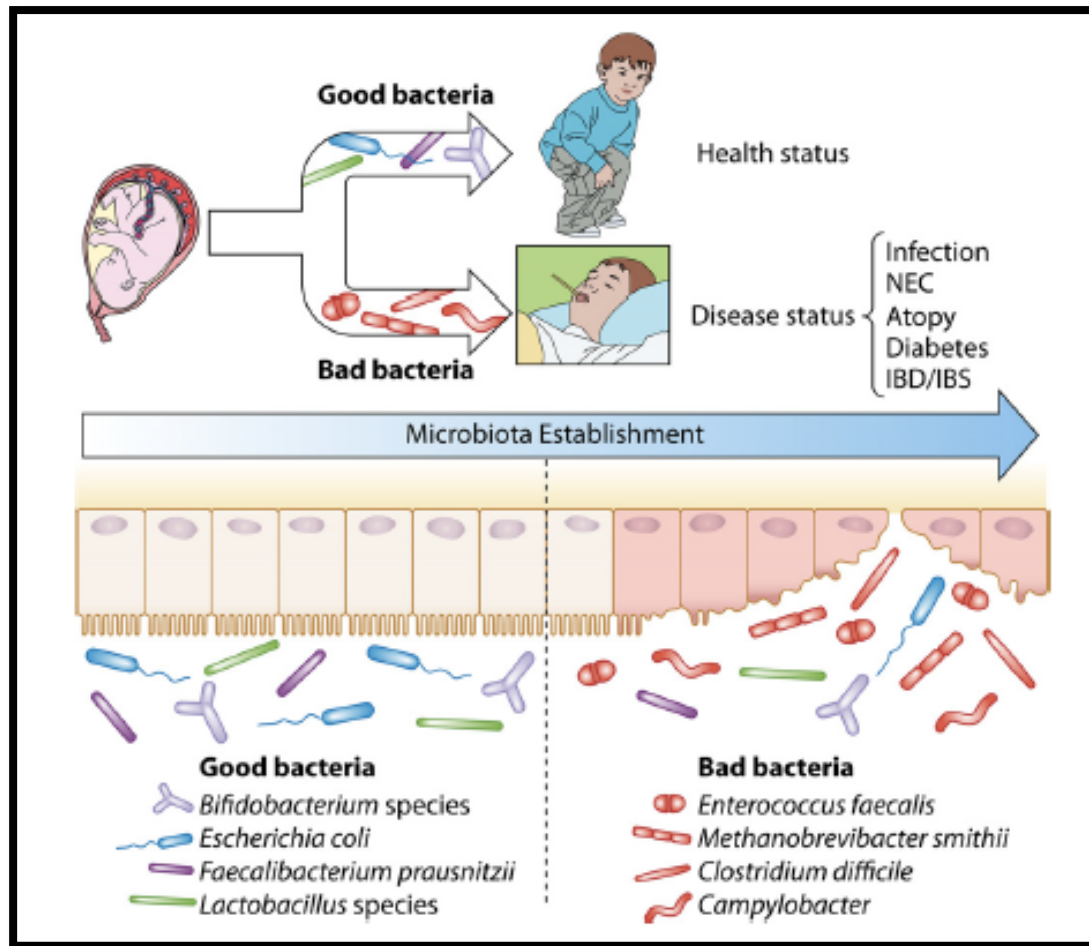




Transmisión horizontal



Disbiosis



Disbiosis y Enfermedades digestivas

- Cólico del lactante
- Alergia a Proteínas de Leche de Vaca
- Diarrea aguda y asociada a antibiótico
- Helicobacter Pylori
- Enfermedad Inflamatoria intestinal
- Enfermedad Celíaca
- Constipación
- Dolor abdominal funcional

COLICO INFANTIL

Cólico infantil

- Periodos prolongados de llantos y malestar difícil de calmar en niños 1-4 meses (más frecuente 4-6 semanas).
- Prevalencia del 20% según los criterios diagnósticos utilizados.
- Está asociado a angustia familiar importante.



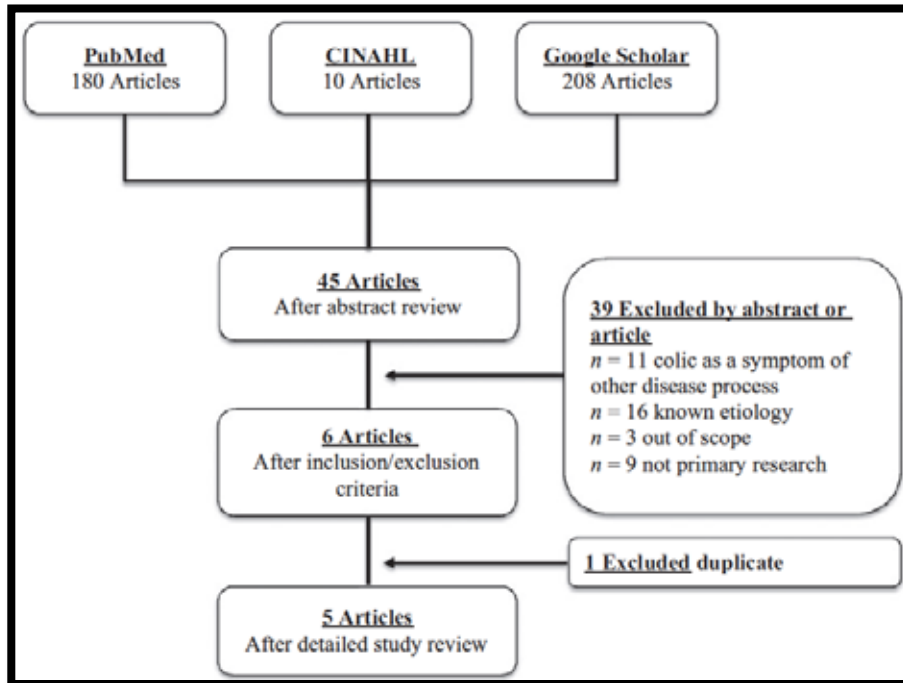
Criterios diagnósticos – Roma IV

Debe cumplir TODOS los siguientes:

- Inicio y finalización del cuadro antes de los 5 meses de edad.
- Periodos recurrentes y prolongados de llanto referidos por los cuidadores, sin causa aparente que no pueden resolverse.
- No presentar fallo de medro, fiebre u otra enfermedad evidente.
- Con fines de investigación clínica, se deben añadir también:
 - La presencia de llanto o queja referidos por su cuidador durante 3 o más horas al día, 3 o más días a la semana por un periodo de 1-3 semanas.

Characterizing the Intestinal Microbiome in Infantile Colic: Findings Based on an Integrative Review of the Literature

Biological Research for Nursing
2016, Vol. 18(3) 307-315
© The Author(s) 2015
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1099800415620840
brn.sagepub.com



Genomics-based technologies
on 16S rRNA and rDNA

207 niños

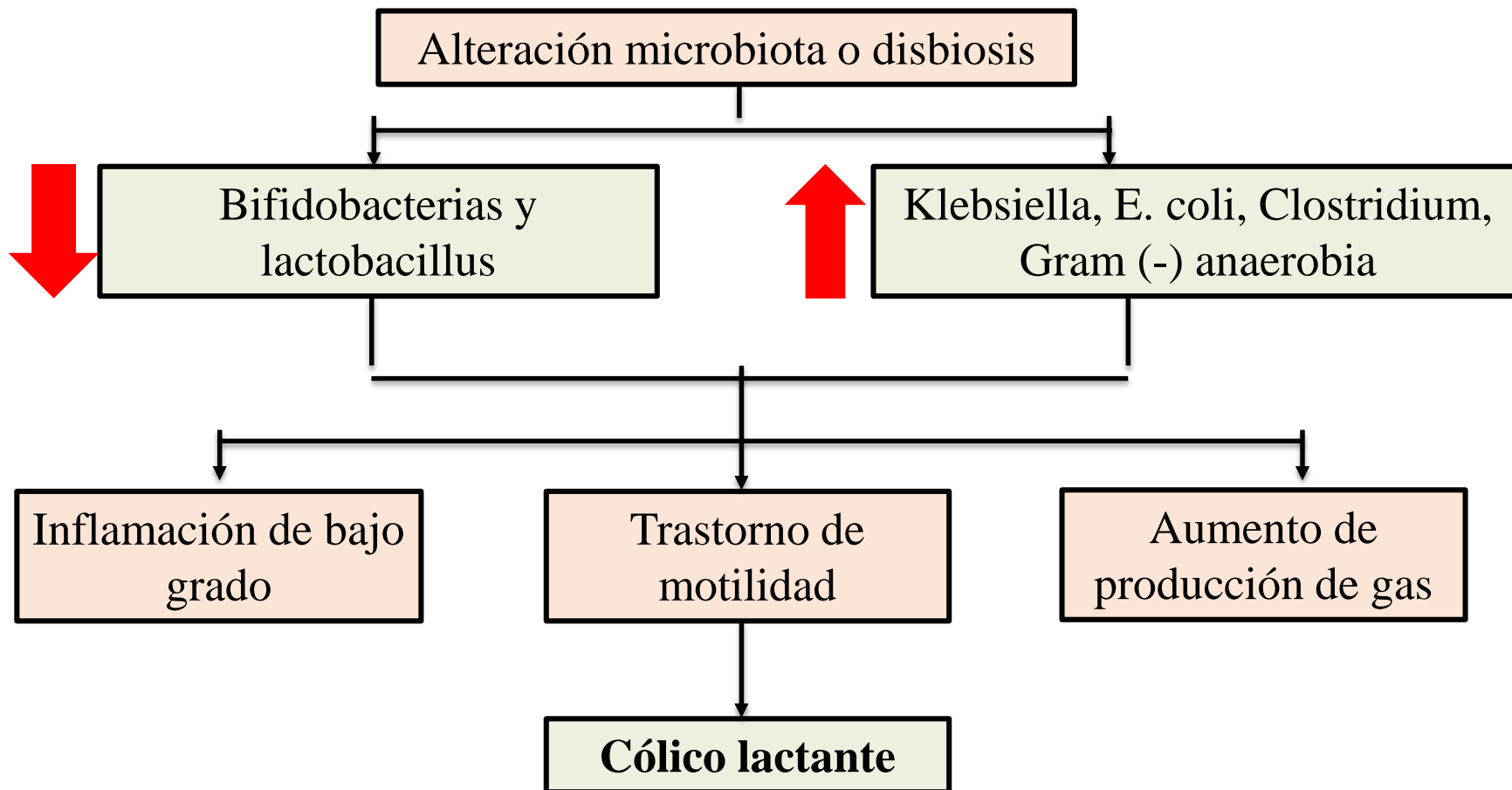
Table 1. Studies Utilizing 16S rRNA or rDNA to Sequence Intestinal Microbial Habitat in Infants With Colic.

Study Authors	Purpose	Participants	OTUs Associated With Colic (Significantly ↑ in Cases or ↓ in Controls) Phylum/Genus (species, if given) ^a	OTUs Associated with Colic Significantly ↓ in Cases or ↑ in Controls Phylum/Genus (species, if given) ^a
de Weerth et al. (2013)	To analyze fecal microbiota in infants with colic during the first 100 days of life, using next-generation sequencing	12 Newborns with colic and 12 age-matched controls recruited from major metropolitan areas in the Netherlands	Proteobacteria/ <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Pseudomonas</i>	Actinobacteria/ <i>Bifidobacterium</i> ; Bacteroidetes; Firmicutes/ <i>Lactobacillus</i> , <i>Butyrivibrio</i> (<i>crossotus</i>), <i>Eubacterium</i> (<i>rectale</i> and <i>hallii</i>)
Roos et al. (2013)	To analyze global microbial composition, using large-scale DNA sequencing of 16S rRNA genes, in fecal samples from colicky infants given <i>L. reuteri</i> DSM 17938 or placebo	29 Breast-fed colicky infants (aged 10–60 days) recruited from the major metropolitan area around Turin, Italy	n/a	Bacteroidetes/ <i>Bacteroides</i>
Pärty et al. (2012)	To examine the relationship between compositional development of the gut microbiota and the amount of fussing and crying in early infancy	89 Newborns with fussiness and crying recruited from the major metropolitan area around Turku, Finland	Actinobacteria/ <i>Bifidobacterium (breve)</i>	Actinobacteria/ <i>Bifidobacterium (longum)</i> ; Bacteroidetes/ <i>Prevotella</i> ; Firmicutes/ <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridium (histolyticum)</i>
Rhoads et al. (2009)	To explore whether gut inflammation, colonic fermentation, and/or altered colonic flora provide an explanation for colic	36 Healthy term infants (aged 14–81 days) recruited from the major metropolitan area around Houston, TX, USA	Proteobacteria/ <i>Klebsiella</i>	Proteobacteria/ <i>Enterobacter</i> , <i>Pantoea</i>
Savino et al. (2009)	To compare colonization of coliform bacteria in the guts of colicky vs. healthy infants	41 Colicky and 39 healthy newborns (aged 4–16 weeks) recruited from the major metropolitan area around Turin, Italy	Proteobacteria/ <i>Escherichia (coli)</i>	n/a

Table 1. Studies Utilizing 16S rRNA or rDNA to Sequence Intestinal Microbial Habitat in Infants With Colic.

Study Authors	Purpose	Participants	OTUs Associated With Colic (Significantly ↑ in Cases or ↓ in Controls) Phylum/Genus (species, if given) ^a	OTUs Associated with Colic (Significantly ↓ in Cases or ↑ in Controls) Phylum/Genus (species, if given) ^a
de Weerth et al. (2013)	To analyze fecal microbiota in infants with colic during the first 100 days of life, using next-generation sequencing	12 Newborns with colic and 12 age-matched controls recruited from major metropolitan areas in the Netherlands	Proteobacteria/ <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Pseudomonas</i>	Actinobacteria/ <i>Bifidobacterium</i> ; Bacteroidetes; Firmicutes/ <i>Lactobacillus</i> , <i>Butyrivibrio</i> (<i>crossotus</i>), <i>Eubacterium</i> (<i>rectale</i> and <i>hallii</i>) Bacteroidetes/ <i>Bacteroides</i>
Roos et al. (2013)	To analyze global microbial composition, using large-scale DNA sequencing of 16S rRNA genes, in fecal samples from colicky infants given <i>L. reuteri</i> DSM 17938 or placebo	29 Breast-fed colicky infants (aged 10–60 days) recruited from the major metropolitan area around Turin, Italy	n/a	
Pärty et al. (2012)	To examine the relationship between compositional development of the gut microbiota and the amount of fussing and crying in early infancy	89 Newborns with fussiness and crying recruited from the major metropolitan area around Turku, Finland	Actinobacteria/ <i>Bifidobacterium</i> (<i>breve</i>)	Actinobacteria/ <i>Bifidobacterium</i> (<i>longum</i>); Bacteroidetes/ <i>Prevotella</i> ; Firmicutes/ <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridium</i> (<i>histolyticum</i>)
Rhoads et al. (2009)	To explore whether gut inflammation, colonic fermentation, and/or altered colonic flora provide an explanation for colic	36 Healthy term infants (aged 14–81 days) recruited from the major metropolitan area around Houston, TX, USA	Proteobacteria/ <i>Klebsiella</i>	Proteobacteria/ <i>Enterobacter</i> , <i>Pantoea</i>
Savino et al. (2009)	To compare colonization of coliform bacteria in the guts of colicky vs. healthy infants	41 Colicky and 39 healthy newborns (aged 4–16 weeks) recruited from the major metropolitan area around Turin, Italy	Proteobacteria/ <i>Escherichia</i> (<i>coli</i>)	n/a

Fisiopatología



Lactobacillus reuteri
DSM 17938

Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis

Valerie Sung, PhD,^a Frank D'Amico, PhD,^{b,c} Michael D. Cabana, MD,^d Kim Chau, PhD,^e Gideon Koren, MD,^e Francesco Savino, PhD,^f Hania Szajewska, MD,^g Girish Deshpande, MSc,^h Christophe Dupont, PhD,ⁱ Flavia Indrio, MD,^j Silja Mentula, PhD,^k Anna Partty, PhD,^l Daniel Tancredi, PhD^m

4 double blind RCT → 345 niños *L. reuteri* vs placebo

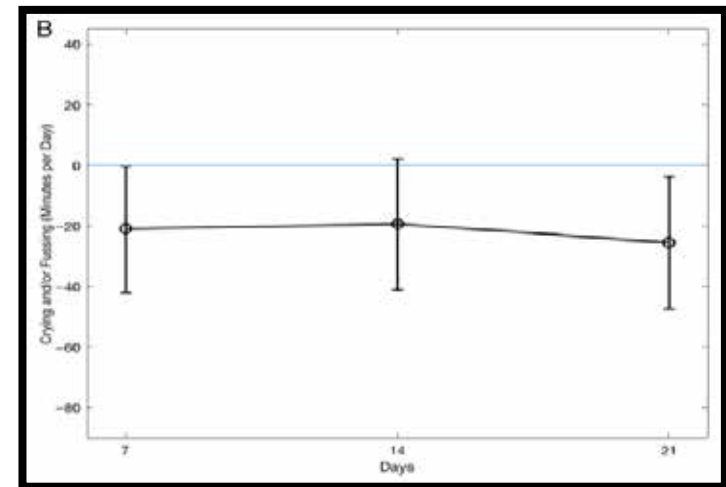
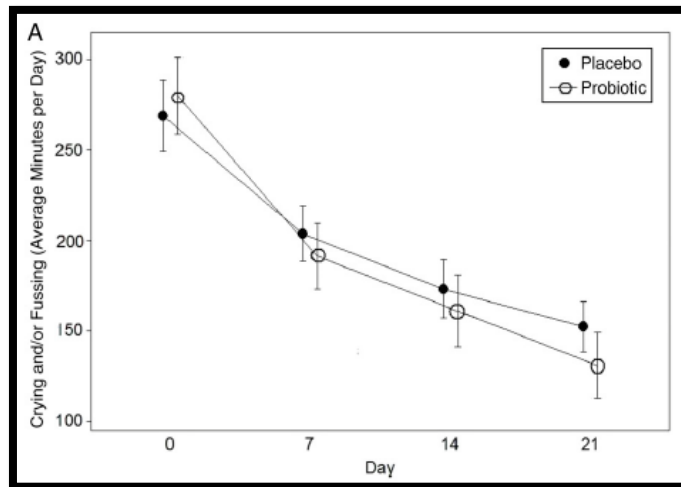


TABLE 2 Change in Daily Mean Crying and/or Fussing Duration (Minutes Per Day) and Subgroup Analyses by Feeding Type

Subgroup		Day 7			Day 14			Day 21		
		N	Mean Change Within Group (95% CI)	Mean Difference in Change From Baseline Between Groups (95% CI) ^a	N	Mean Change Within Group (95% CI)	Mean Difference in Change From Baseline Between Groups (95% CI) ^a	N	Mean Change Within Group (95% CI)	Mean Difference in Change From Baseline Between Groups (95% CI) ^a
All	Placebo	150	-64.3 (-80.2 to -48.5)	-21.0 (-42.0 to -0.05) [*]	144	-93.8 (-110.0 to 77.6)	-19.4 (-41.1 to 2.3)	144	-114.9 (-131.8 to -98.0)	-25.4 (-47.3 to -3.5) [*]
	Probiotic	159	-89.2 (-107.2 to 71.2)		151	-116.0 (-136.6 to 95.3)		149	-146.0 (-166.4 to 120.6)	
Breastfed ^{b**}	Placebo	113	-56.8 (-72.2 to -41.3)	-33.7 (-53.9 to -13.6) [*]	112	-87.5 (-104.6 to 70.4)	-28.6 (-50.1 to -7.2) [*]	112	-101.9 (-120.3 to -83.6)	-46.4 (-67.2 to -25.5) [*]
	Probiotic	118	-95.8 (-116.2 to 75.4)		114	-123.7 (-147.7 to 99.8)		115	-156.0 (-178.1 to 133.9)	
Formula fed ^{b**}	Placebo	37	-87.5 (-131.8 to 43.2)	15.3 (-41.7 to 72.3)	32	-115.7 (-158.5 to 73.0)	8.4 (-50.2 to 66.9)	32	-160.4 (-199.1 to 121.8)	41.0 (-20.1 to 102.2)
	Probiotic	41	-70.2 (-108.7 to 31.8)		37	-92.0 (-133.8 to 50.3)		34	-112.1 (-161.8 to -62.4)	

^a Analyses adjusted for sex, age at enrollment, birth weight, birth type (vaginal versus cesarean), family history of atopy, and feeding type (except for subgroup analyses of feeding-type-specific effects).

^b Treatment effects were statistically and significantly heterogeneous by feeding type across the 3 time points: $F(3880) = 2.65$.

^{*} $P < .05$.

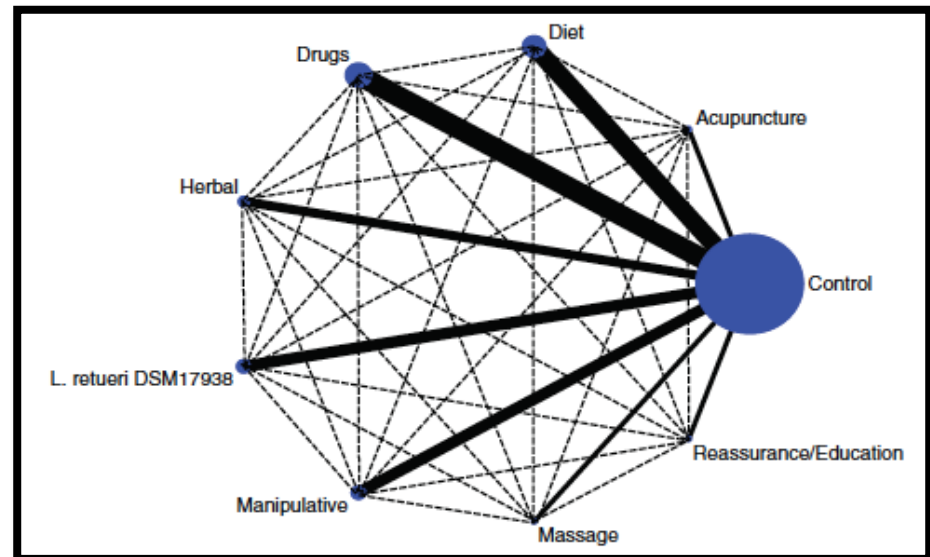
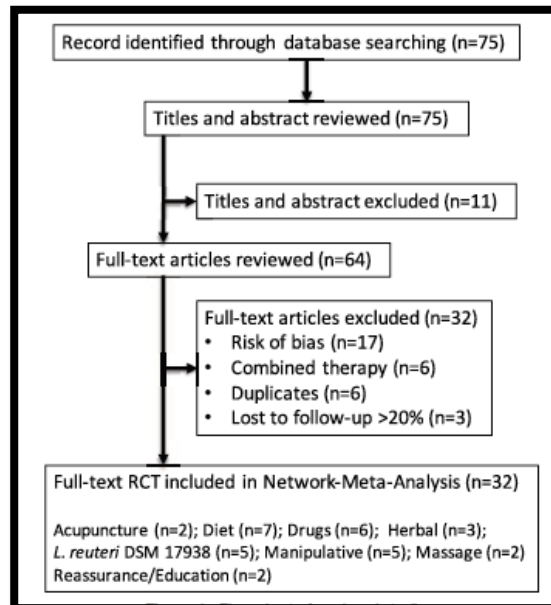
^{**} $P = .048$.

CONCLUSIONS: *L reuteri* DSM17938 is effective and can be recommended for breastfed infants with colic. Its role in formula-fed infants with colic needs further research.

Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic

Systematic review with network meta-analysis

Pedro Gutiérrez-Castrellón, MD, MSc, PhD^{a,*}, Flavia Indrio, MD^b, Alexis Bolio-Galvis, MD, MSc^c, Carlos Jiménez-Gutiérrez, MPH, DPH^d, Ima Jimenez-Escobar, MD^e, Gabriel López-Velázquez, MSc, PhD^f



Resultados

Table 3

Comparative efficacy of treatments for infantile colic.

Intervention	WMD ^a , minutes	CI _{95%} , minutes	P value	Heterogeneity I ² (%), P value
<i>L. reuteri</i> DSM17938	-51.3	-30.5 to -72.2	.0001	42, .08
Dietetic	-44.3	-18.7 to -56.1	.0001	83, .001
Manipulative	-37.4	-21.5 to -67.0	.001	78, .001
Massage	-40.0	-2.0 to -78.0	.04	0, .83
Acupuncture	-11.2	2.0 to -23.0	.08	0, .40
Herbal	-61.2	0.8 to -122.0	.05	98, .001
Drugs	-30.0	-20.8 to -39.0	.001	63, .01
Reassurance/Education	-52-6	56.0 to -161.4	.34	99, .001

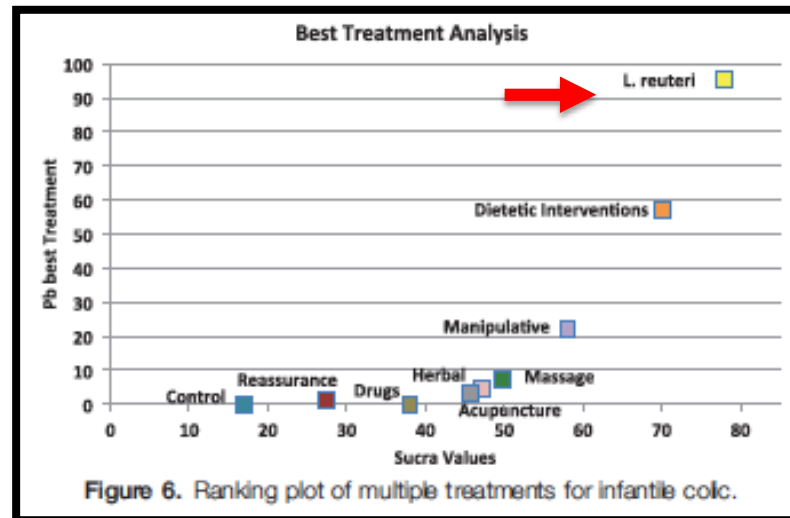


Figure 6. Ranking plot of multiple treatments for infantile colic.

Resumen

- Los niños con cólico del lactante presentan alteración de microbiota intestinal (disbiosis) y posiblemente este relacionado con su etiología.
- El *Lactobacillus reuteri* DMS 17938, es el único probiótico con la evidencia suficiente para ser utilizado como tratamiento específico, especialmente en aquellos que reciben lactancia materna exclusiva.

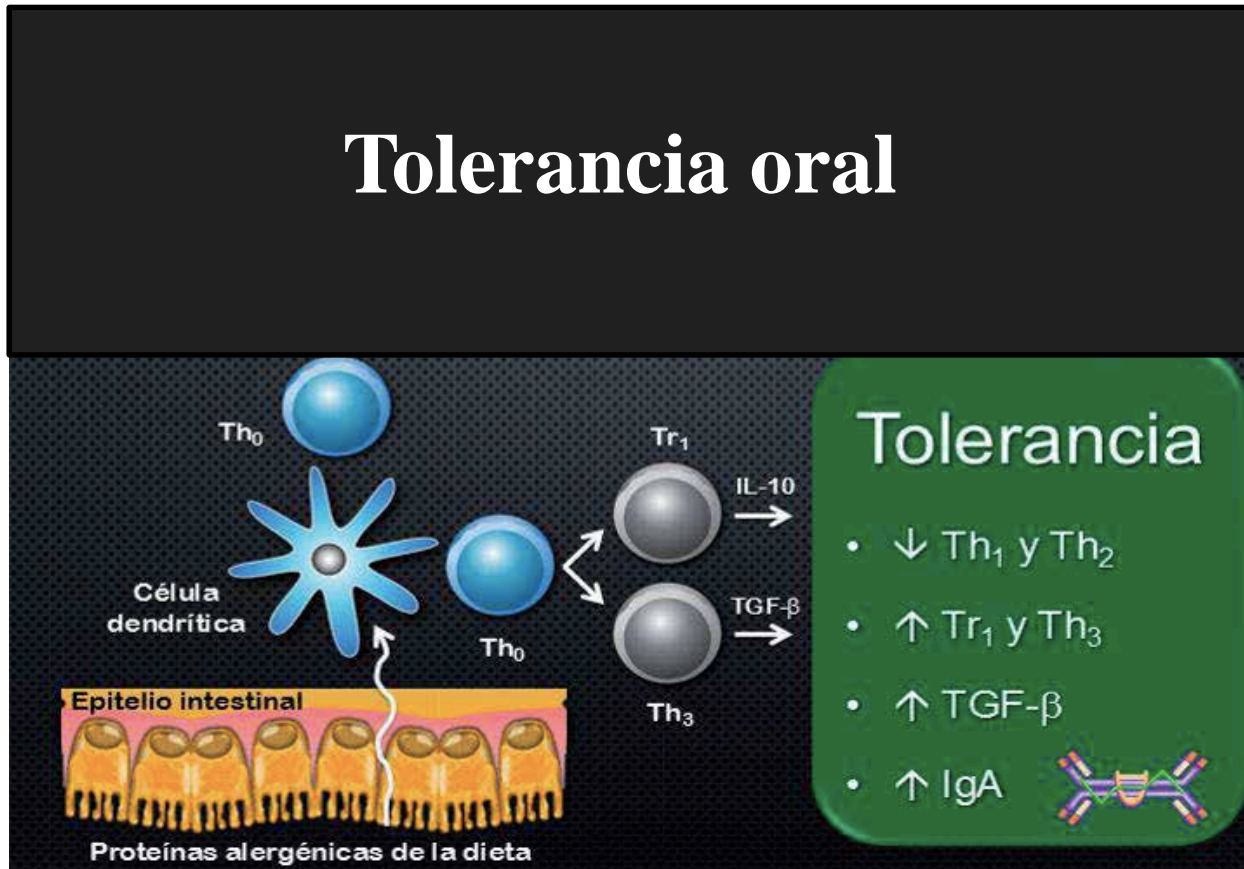
ALERGIA A PROTEINAS DE LECHE DE VACA

Alergia a proteínas de leche vaca

- La alergia a proteínas de leche de la vaca (APLV) es una reacción adversa a sus componentes proteicos debido a una respuesta inmunológica específica mediada o no por IgE.
- Primera causa de alergia alimentaria en menores de 1 año y de anafilaxia en pediatría. Prevalencia 2-3% y presenta clínica dermatológica, respiratorias y digestivas.
- Su tratamiento es la exclusión de PLV de la alimentación del lactante con el objetivo:
 - Alivio de síntomas
 - Obtener tolerancia de forma precoz

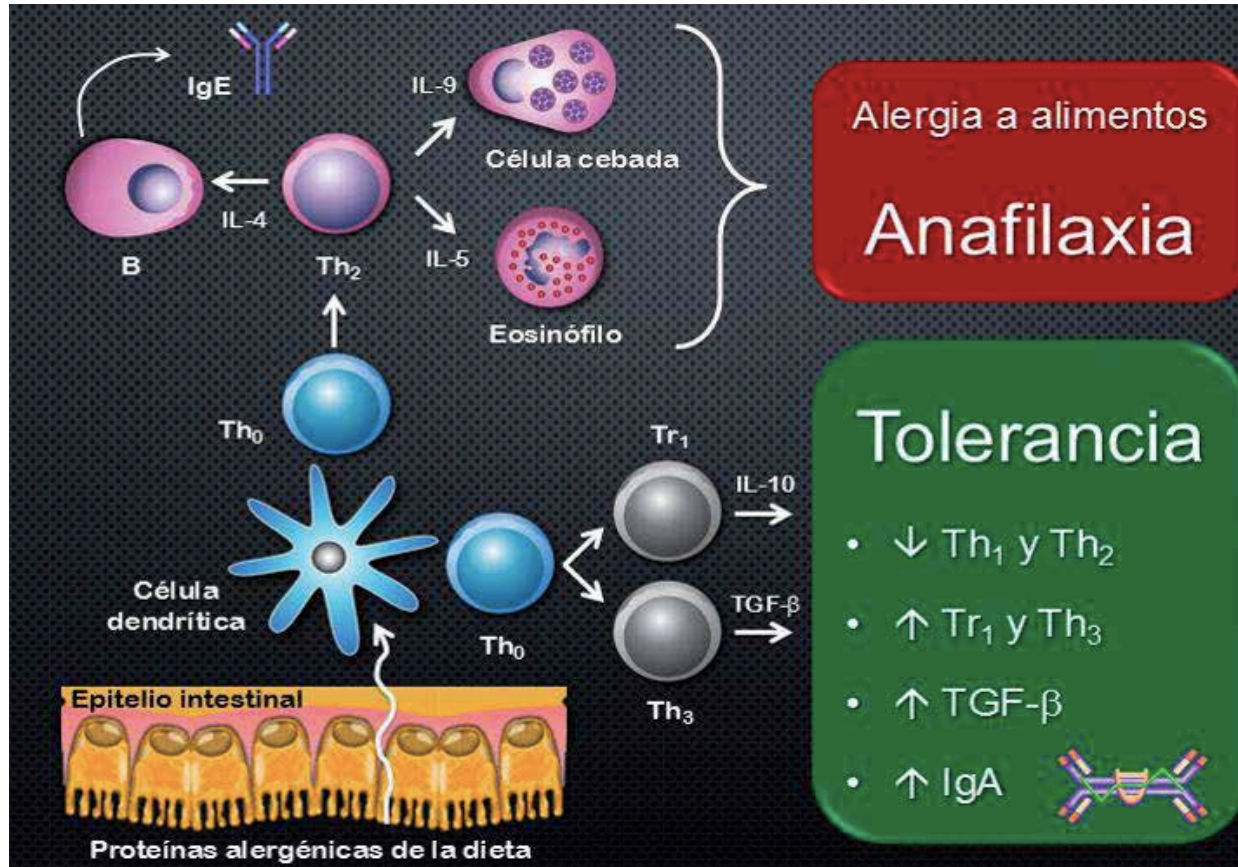
Fisiopatología

Tolerancia oral



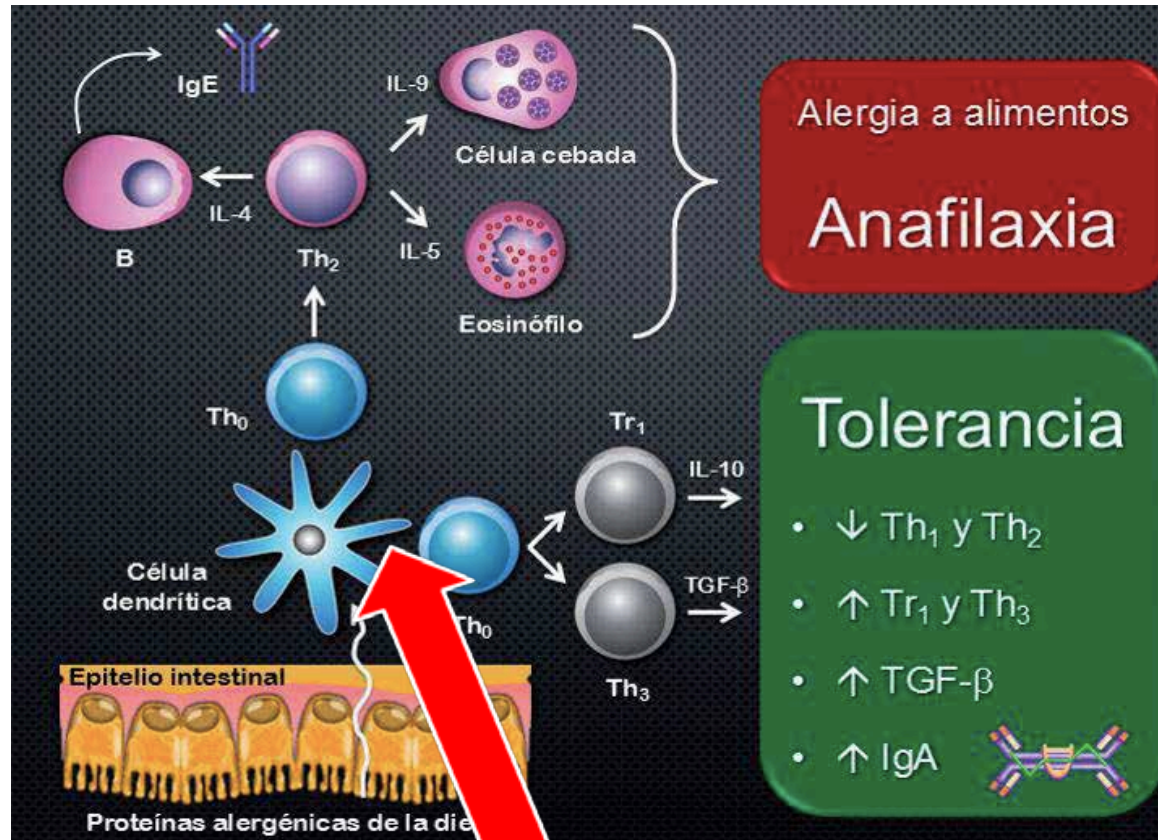
Caseína, Alfa-lactoalbumina y Beta-lactoglobulina

Fisiopatología



Caseína, Alfa-lactoalbumina y Beta-lactoglobulina

Disbiosis en APLV



Disminución

Firmicute Bifidobacterias
Enterobacterias Enterococcacea

Aumento

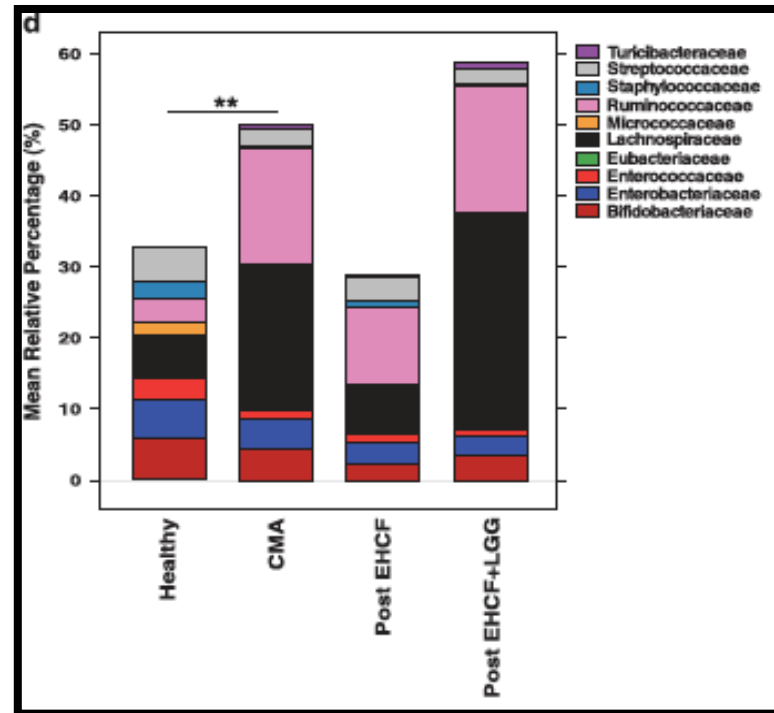
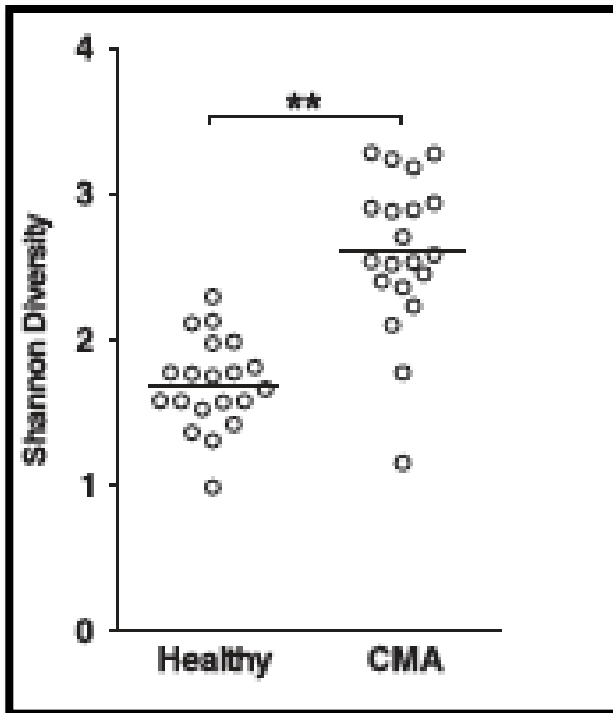
Bacteroides Ruminococcus
Lachnospiracea Micrococcus

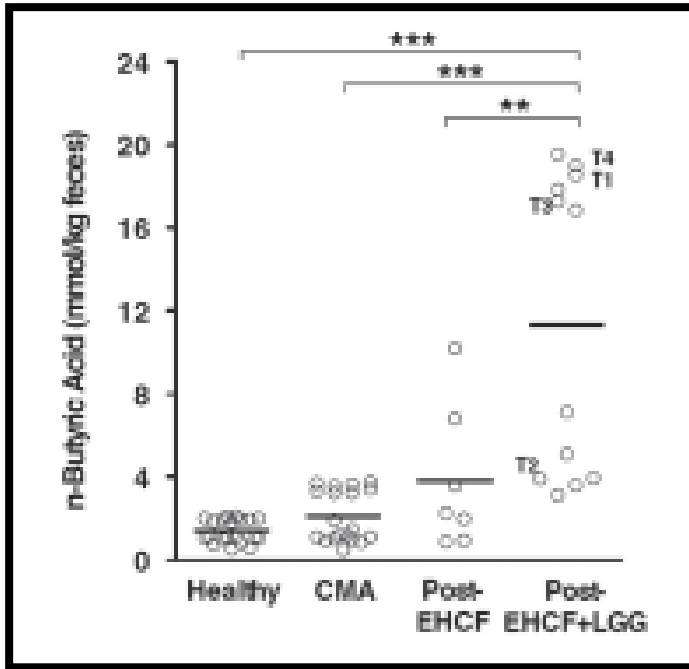
Mecanismo de acción de Probióticos en APLV

Lumen intestinal	Modulación de microbiota Incremento producción de IgA local Hidrólisis de péptido antigénico
A nivel mucosa intestinal	Modulación de permeabilidad intestinal Estimulación del crecimiento y diferenciación celular
Mas allá de la mucosa intestinal	Modulación del sistema inmune innato y adaptativo Inducción de tolerancia oral Impacto en sistema nervioso entérico

ORIGINAL ARTICLE

***Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants**





Mayor producción de butirato (AGCC)

Nutriente energético para mucosa intestinal

Disminución de permeabilidad de barrera epitelial

ORIGINAL RESEARCH

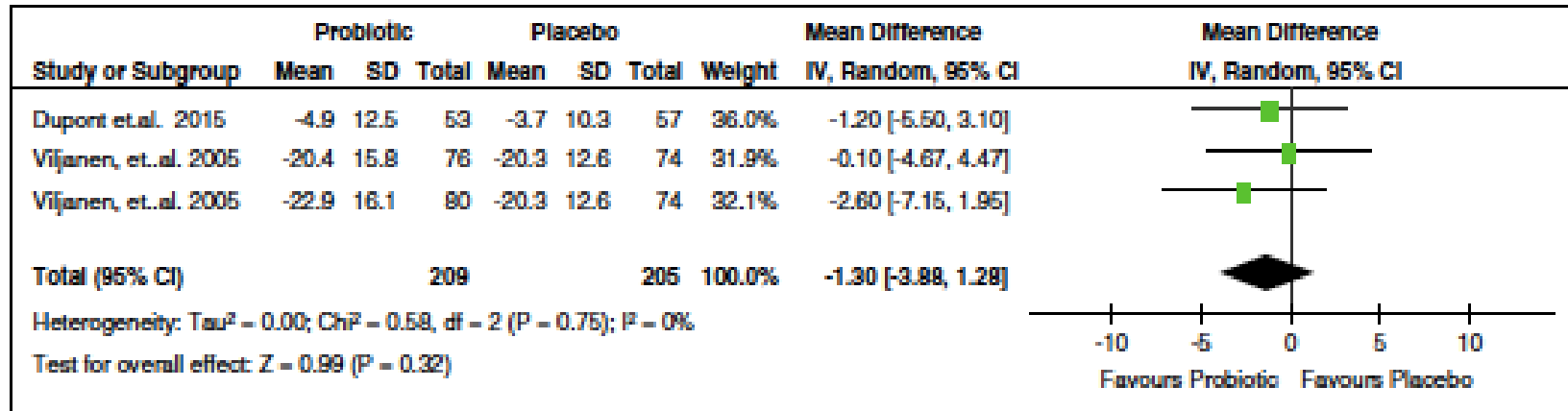
Open Access



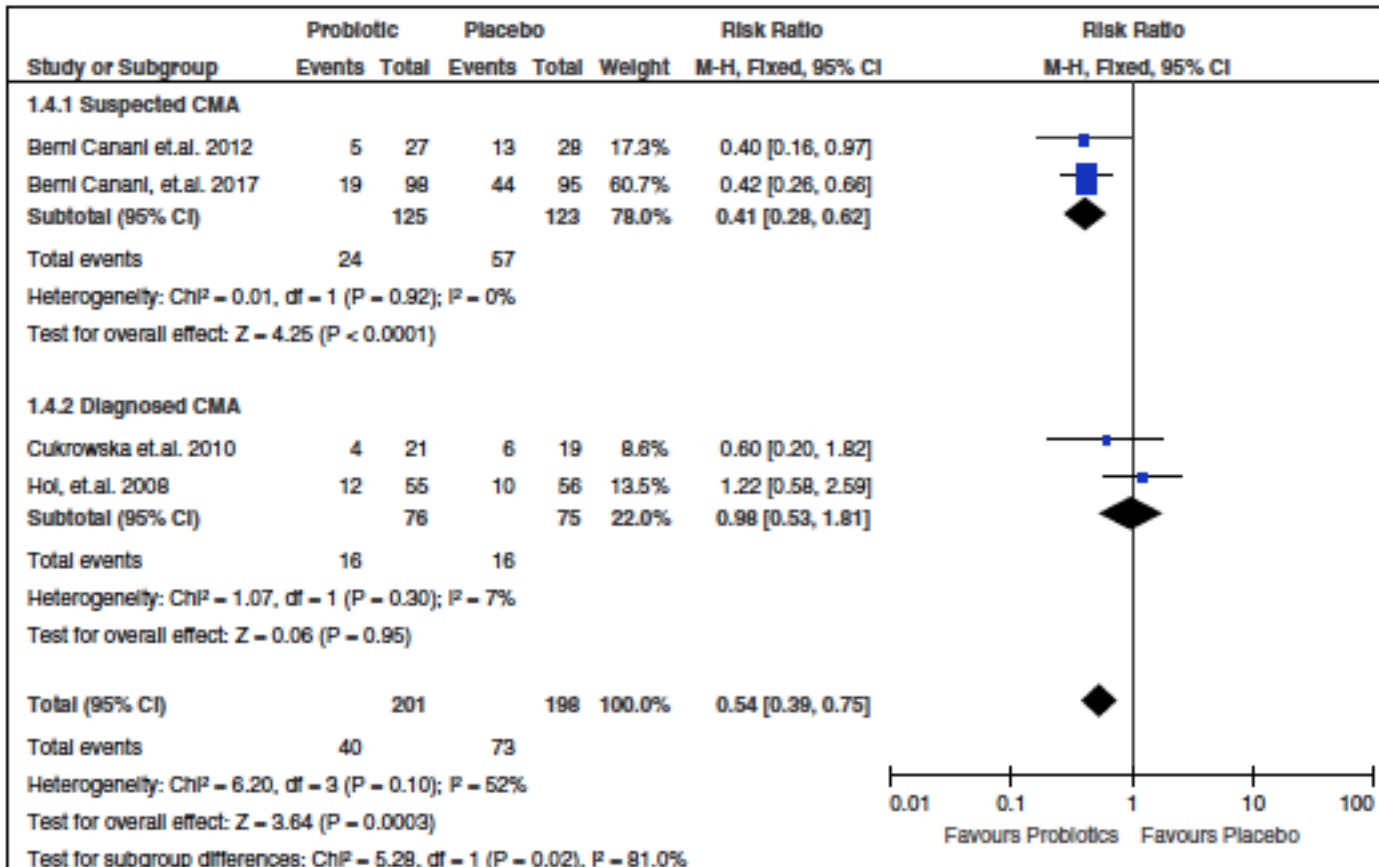
Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: a meta-analysis

Carol Stephanie C. Tan-Lim* and Natasha Ann R. Esteban-Ipac

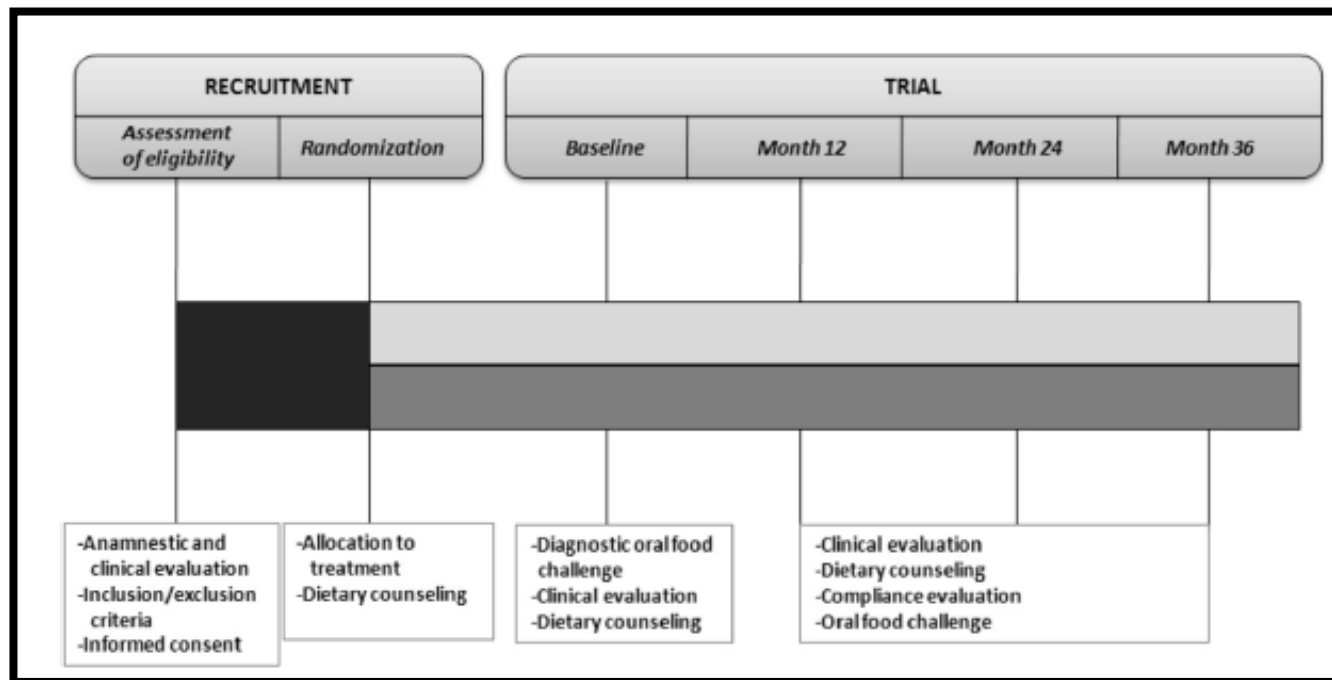
Eficacia y síntomas

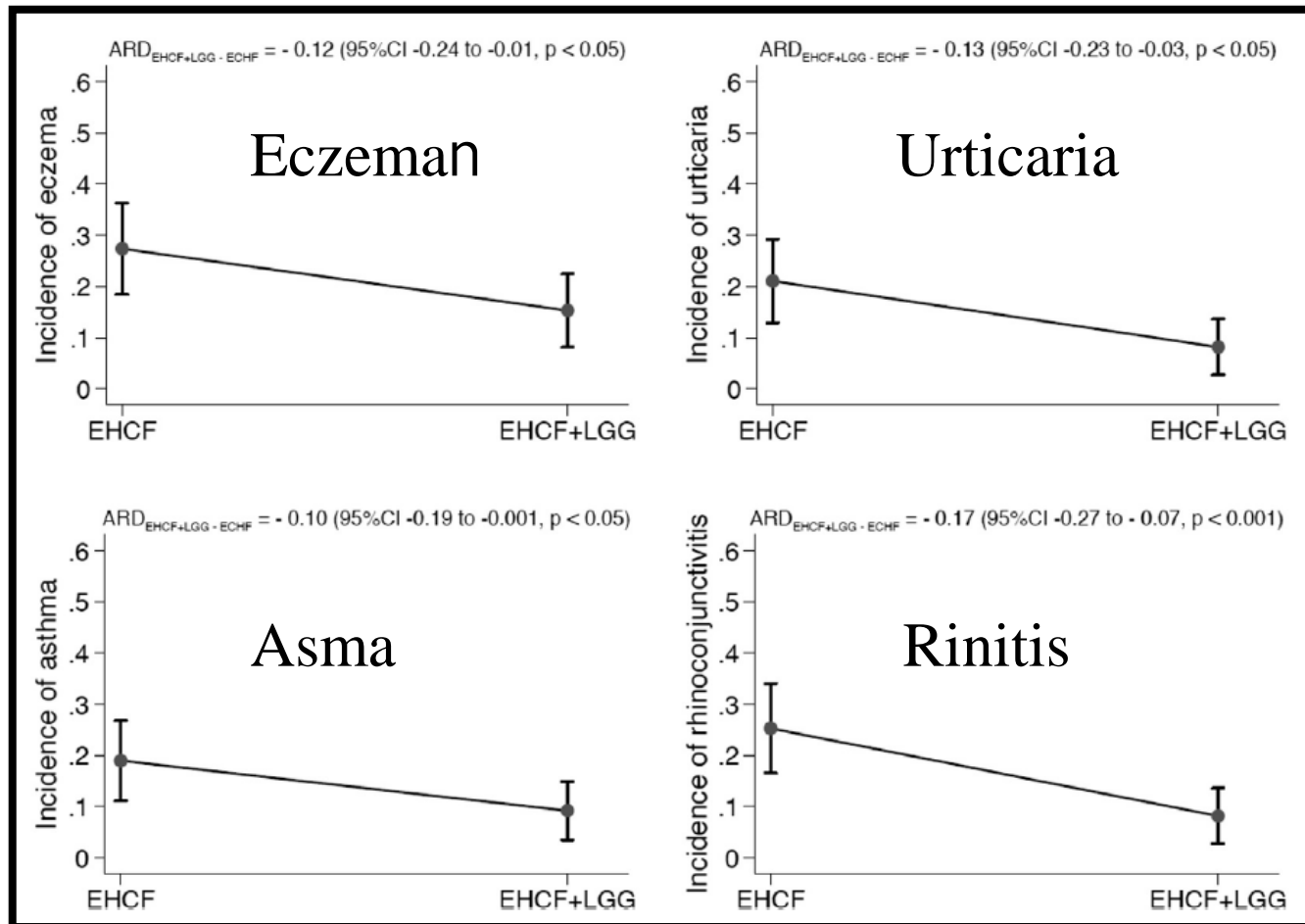


Eficacia en tolerancia



Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial





Resumen

- Los niños con APLV presentan una importante disbiosis intestinal que modifica la respuesta inmune y que probablemente interfiere en la adquisición de su tolerancia.
- El uso de probiótico asociado a la dieta de exclusión de PLV mejora la tasa de tolerancia y probablemente disminuye el riesgo de presentar otras enfermedades alérgicas asociada.
- Lactobacillus Rhamnosus GG se considera el probiotico con mayor evidencia para asociar al tratamiento dietético de APLV.

DIARRREA AGUDA

Diarrea aguda

- Es definida como una disminución en la consistencia de las heces y/o aumento de la su frecuencia (>3 en 24 horas) con o sin fiebre o vómitos y con una duración de 7 a 14 días.
- Prevalencia de 0,5 a 1,9 episodios/año en niños menores 1 año en países desarrollados.
- Las Sales de Rehidratación Oral (SRO) es el tratamiento principal y el uso de fármacos generalmente no es necesarios.

JPGN 2014;58: 531–539

JPGN 2014;59: 132–152

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014

**Alfredo Guarino (Coordinator), †Shai Ashkenazi, ‡Dominique Gendrel,
Andrea Lo Vecchio, †Raanan Shamir, and §Hania Szajewska

9.3.5 Probiotics

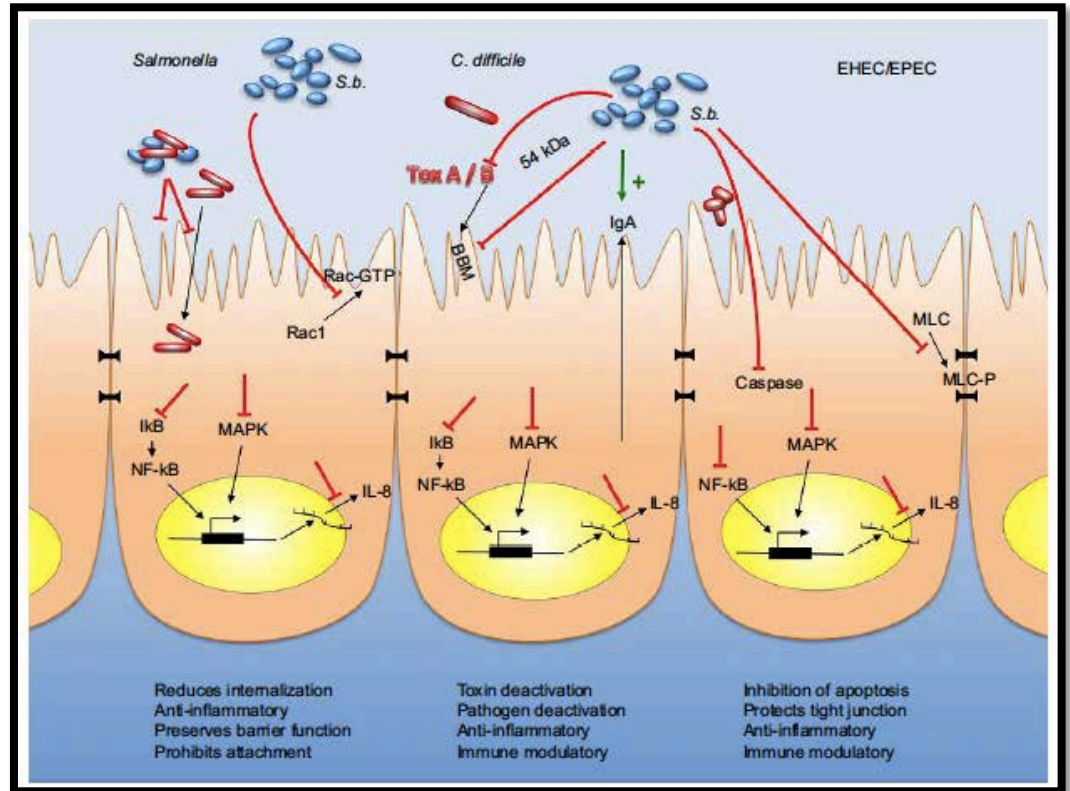
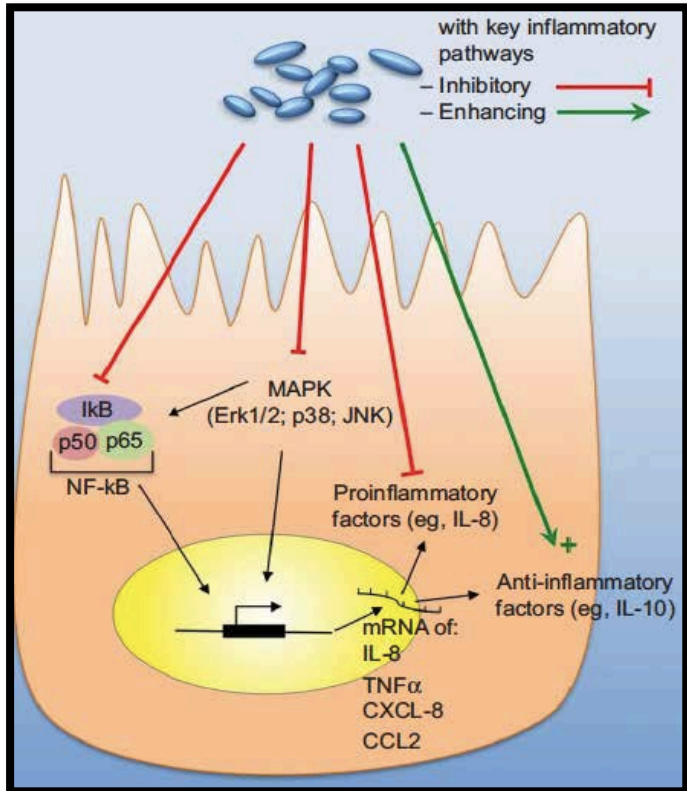
Active treatment with probiotics, in adjunct to ORS, is effective in reducing the duration and intensity of symptoms of gastroenteritis. Selected probiotics can be used in children with AGE (I, A) (strong recommendation, moderate-quality evidence).

New evidence has confirmed that probiotics are effective in reducing the duration of symptoms in children with AGE (I, A) (strong recommendation, moderate-quality evidence).

The use of the following probiotics should be considered in the management of children with AGE as an adjunct to rehydration therapy:

- *L rhamnosus* GG and *S boulardii* (I, A) (strong recommendation, low-quality evidence).

Mecanismo de acción de probióticos en GEA

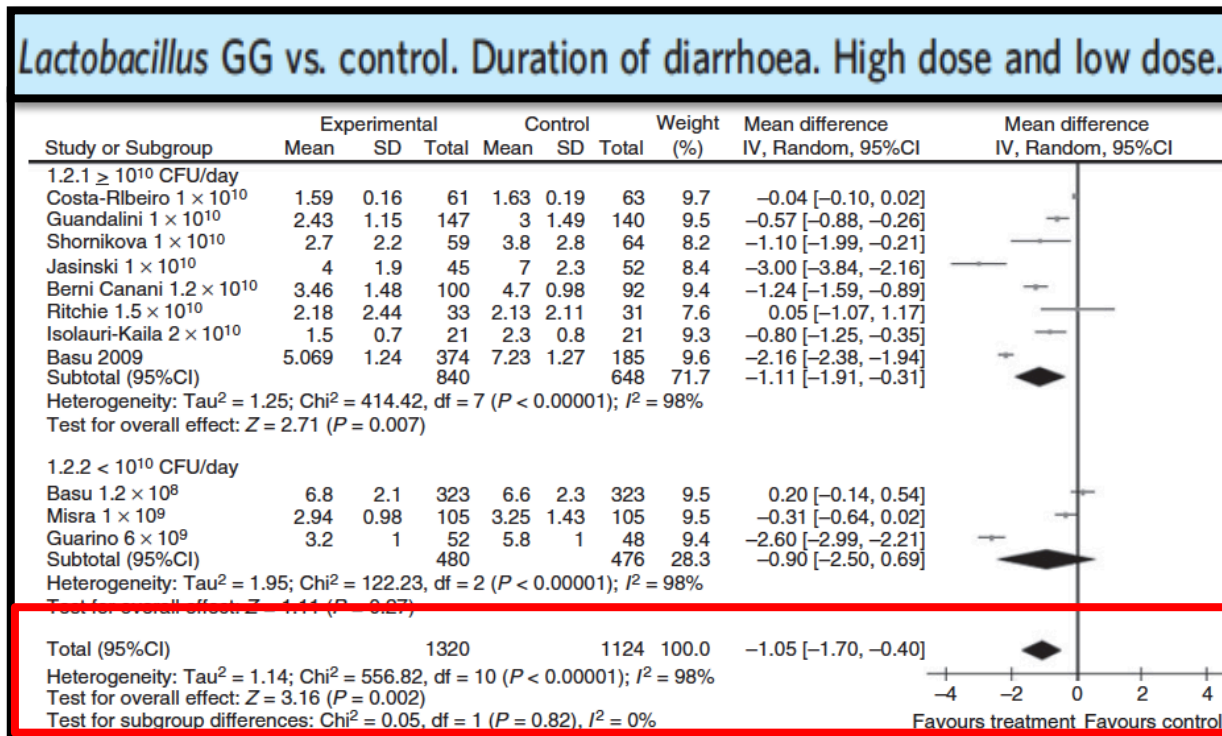


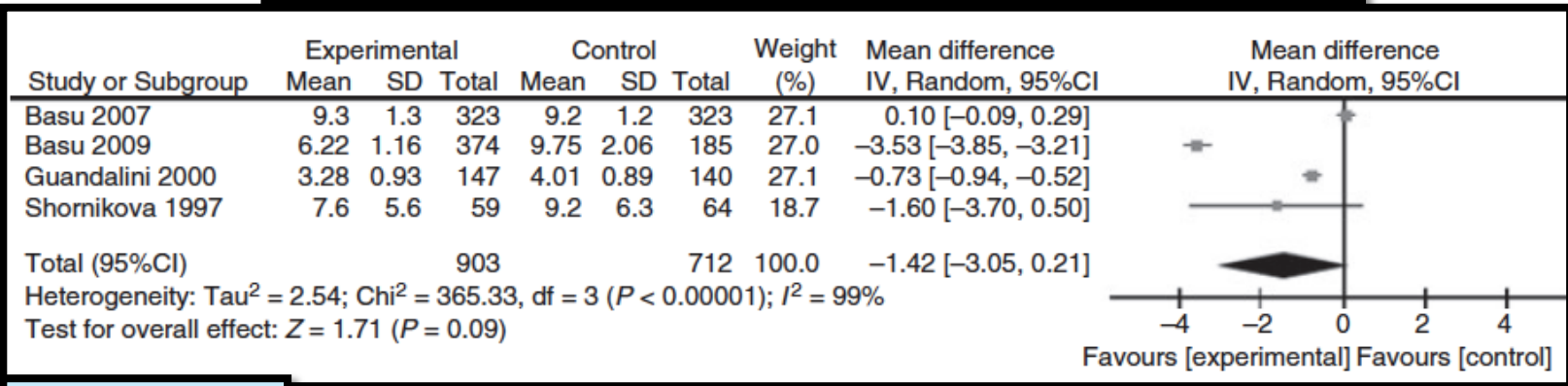
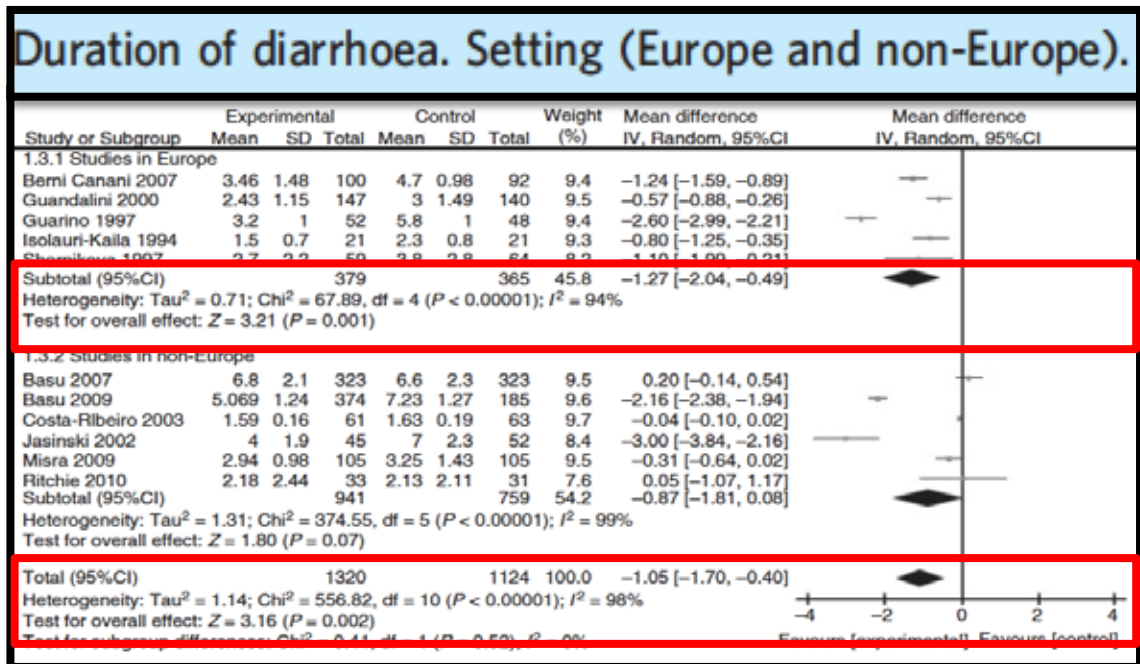
Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomised controlled trials

H. Szajewska, A. Skórka, M. Ruszczyński & D. Gieruszczak-Biątek

Meanálisis
15 RCTs
2963 niños

Reducción
1,05 días



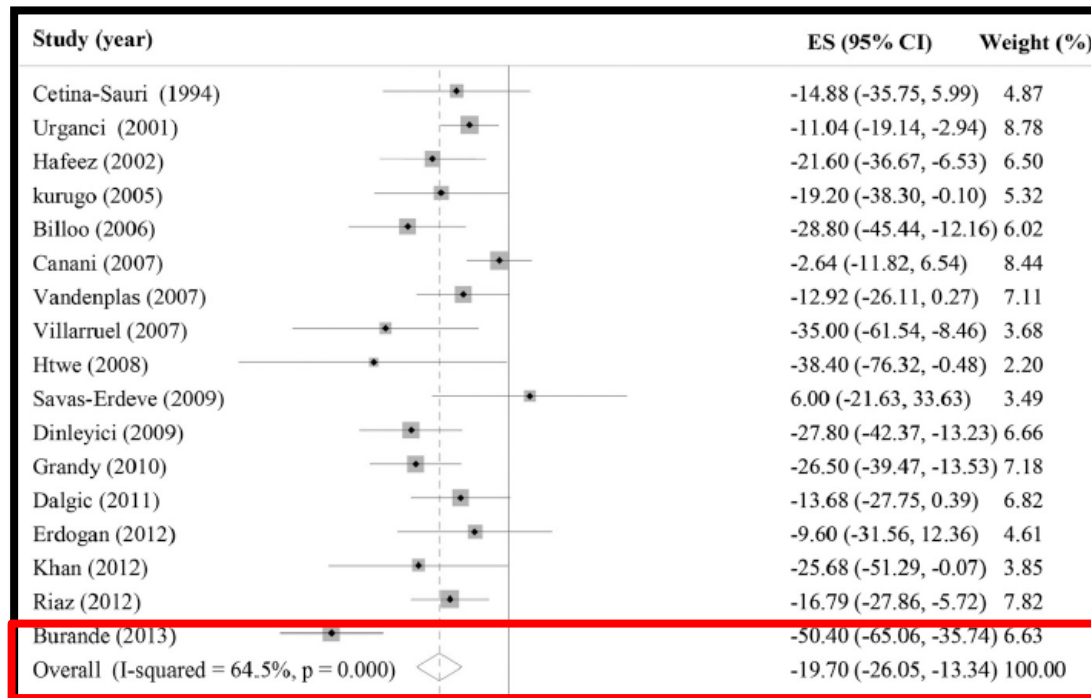


Hospitalisation.

Efficacy and Safety of *Saccharomyces boulardii* for Acute Diarrhea

Pediatrics 2014;134:e176–e191

Metaanálisis
-22 estudios
-2440 niños



Reducción -20 horas

Duración de la diarrea

Riesgo de diarrea al 4to día

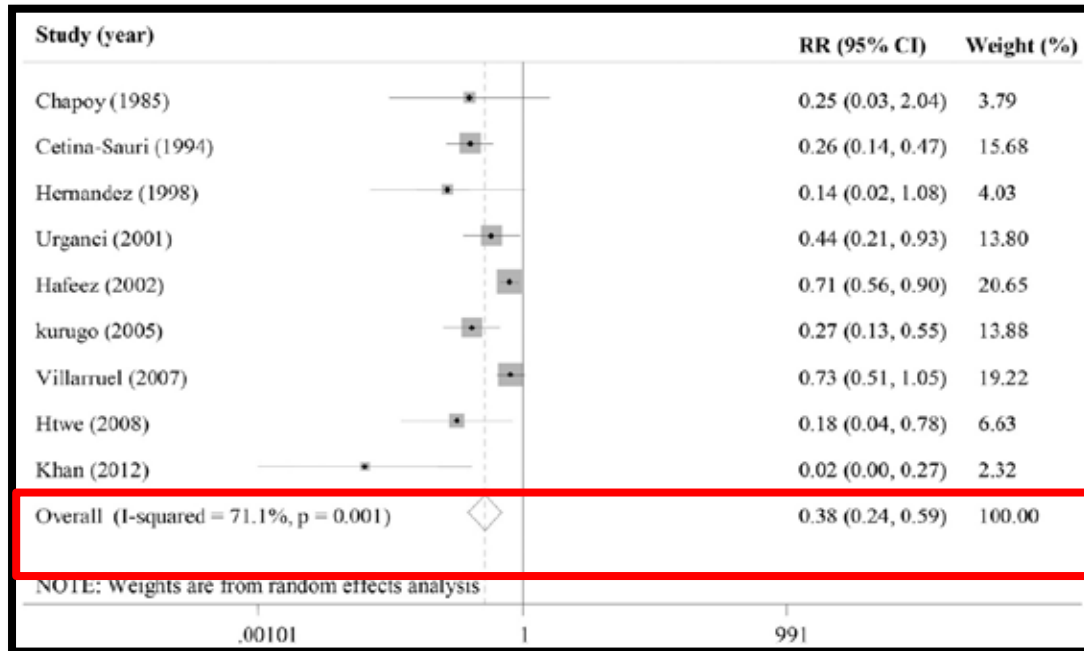


TABLE 2 The Effect of *S. boulardii* Probiotic Supplementation on Diarrhea Duration Among Children Based on Cause of Diarrhea, Hospitalization Status, Probiotic Dose Used for Intervention, and Blinding

Subgroups	Number of Studies/Participants	Meta-analysis		Heterogeneity	
		MD (95% CI)	P	I ² (%)	P value ^a
Cause of diarrhea					
Rotaviruses	4/301	-18.07 (-24.93 to -11.22)	<0.001	0.0	0.454
Parasitic	2/135	-13.02 (-45.88 to 19.84)	<0.437	77.8	0.034
Nonspecific	10/1666	-21.75 (-30.96 to -12.53)	<0.001	74.2	0.000
Hospitalization					
Inpatient	8/1171	-18.16 (-23.51 to -12.80)	<0.001	11.9	0.337
Outpatient	5/478	-26.72 (-45.37 to -8.07)	0.005	87.7	0.000
Inpatient and outpatient	1/50	-9.6 (-31.56 to 12.36)	0.392	—	—

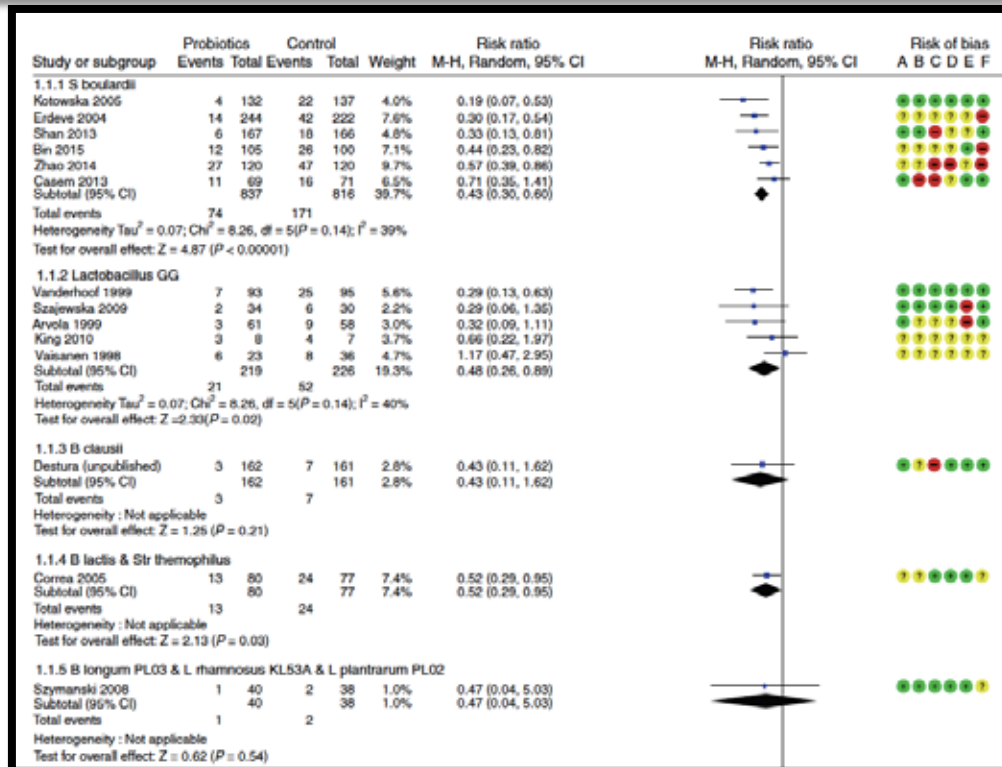
Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children

*Hania Szajewska, ††Roberto Berni Canani, †Alfredo Guarino, §Iva Hojsak, ‖Flavia Indrio, §Sanja Kolacek, ¶Rok Orel, #Raanan Shamir, **Yvan Vandenas, ††Johannes B. van Goudoever, and ††Zvi Weizman, on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics

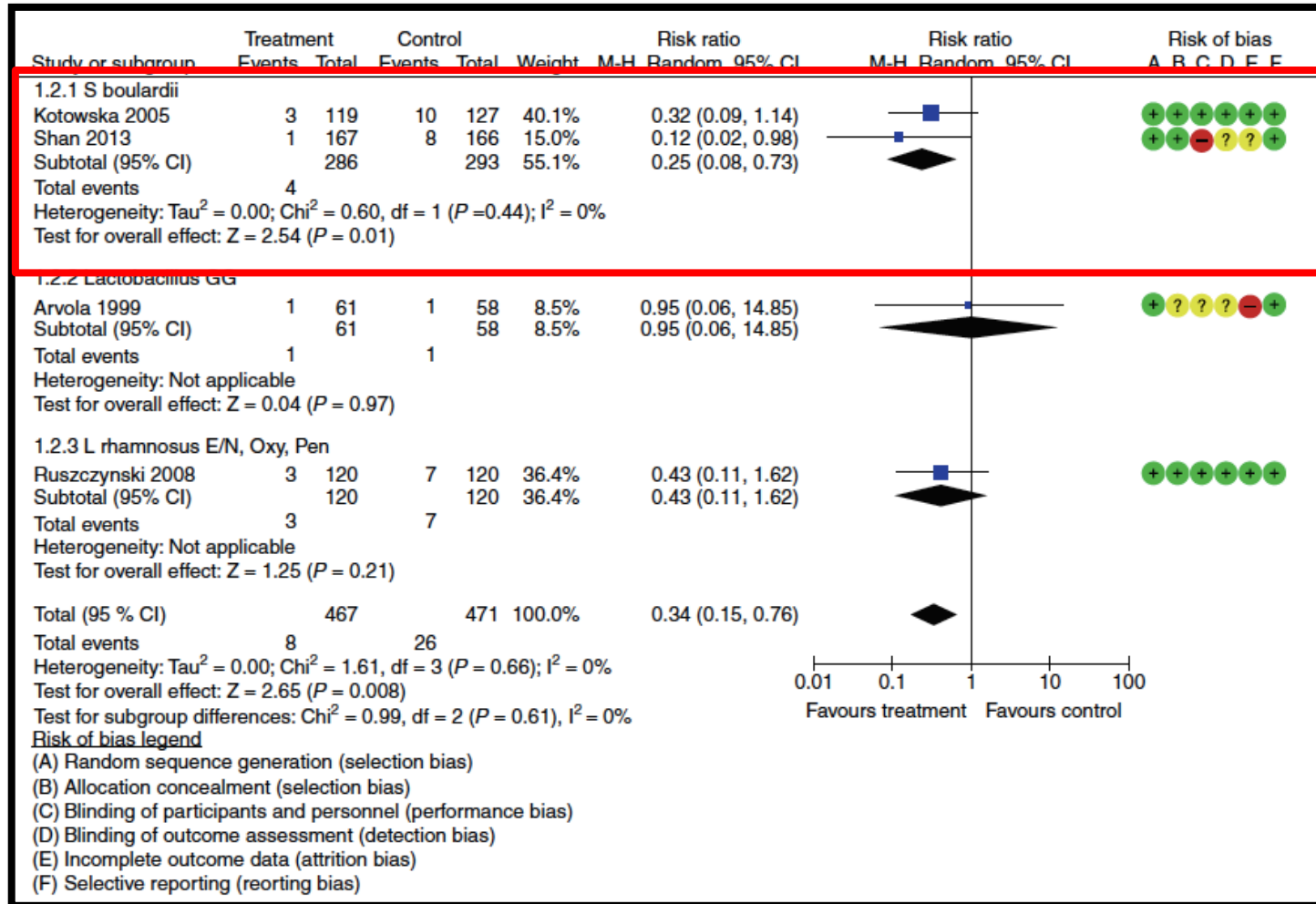
Mejor eficacia

-S. Boulardis

-L. Rhamnosus GG



Efecto en prevención de Diarrea asociada a Clostridium Difficile



Resumen

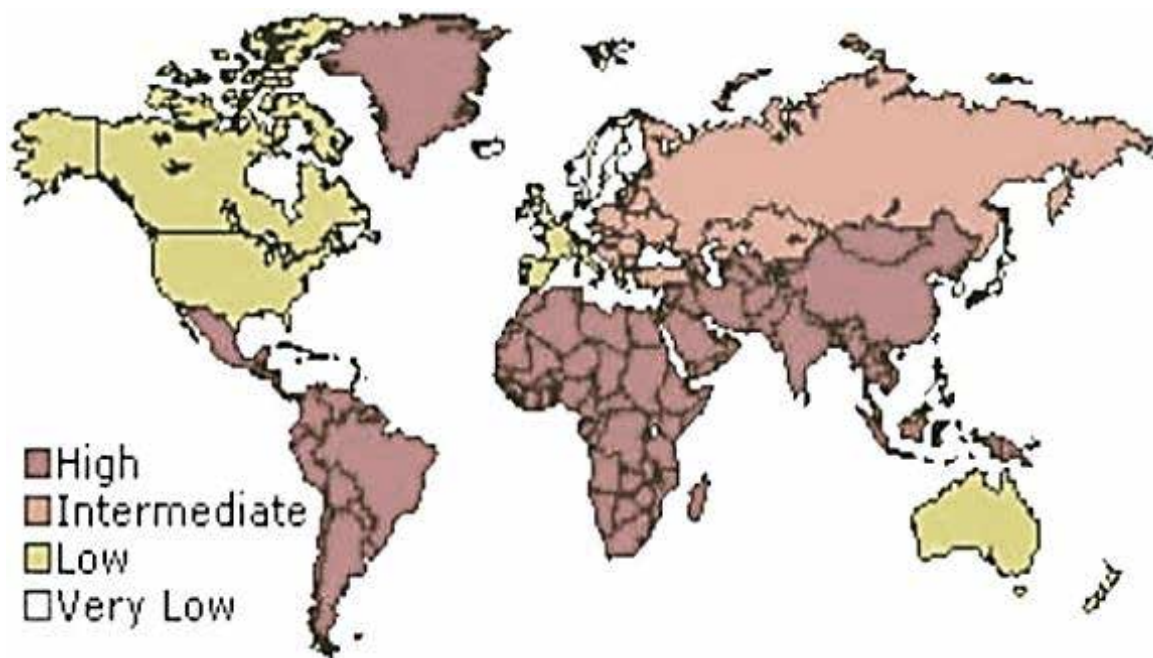
- El tratamiento activo con probióticos asociado a las SRO es efectivo en reducir el tiempo de duración de los síntomas de la GEA en niños.
- Los probióticos recomendamos en el manejo de la GEA y diarrea asociada a antibióticos son las que contienen las cepas de *Lactobacillus GG* y *Saccharomyces boulardis*.

Helicobacter Pylori

Infección por H. Pylori

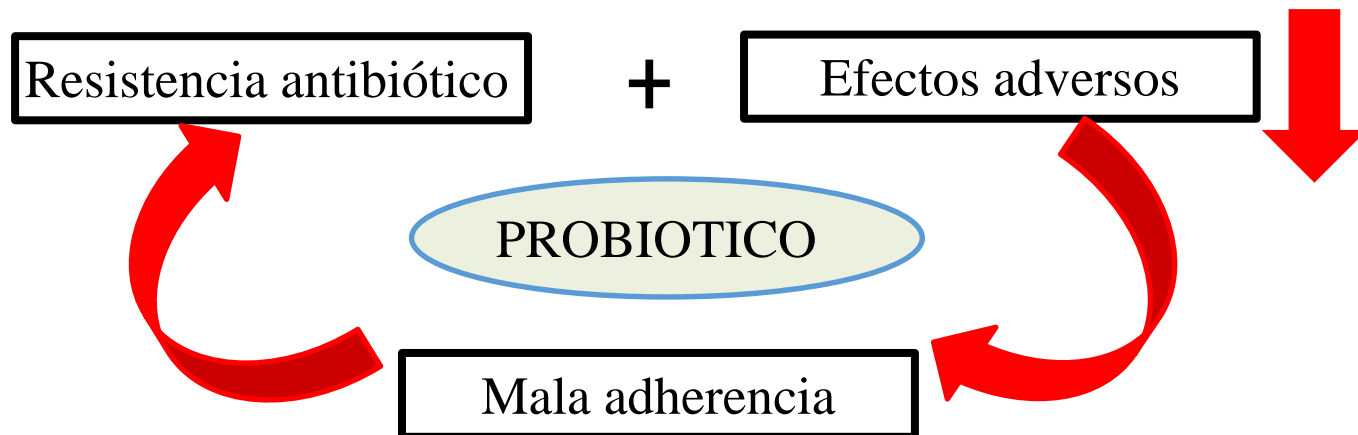
- Afecta a toda la población mundial y a todas las edades.
- Prevalencia aumenta con la edad.

Mundial	50%
Vía desarrollo	70%
Desarrollados	30-40%
España	20-24%



Infección por H. Pylori

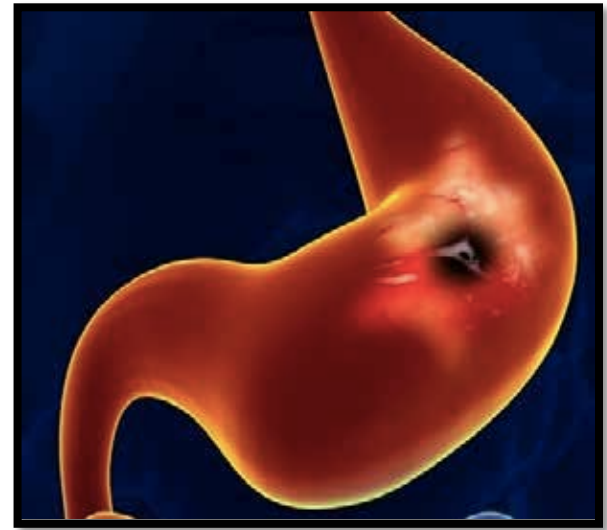
- En pediatría casi 90% son asintomático y 5-10% se asociada a ulcera péptica.
- El tratamiento incluye triple terapia con dos antibióticos (amoxicilina + metronidazol o claritromicina) mas un IBP por un periodo de 14 días, con tasa de fallo de erradicación 20-30%.



Microbiota gástrica

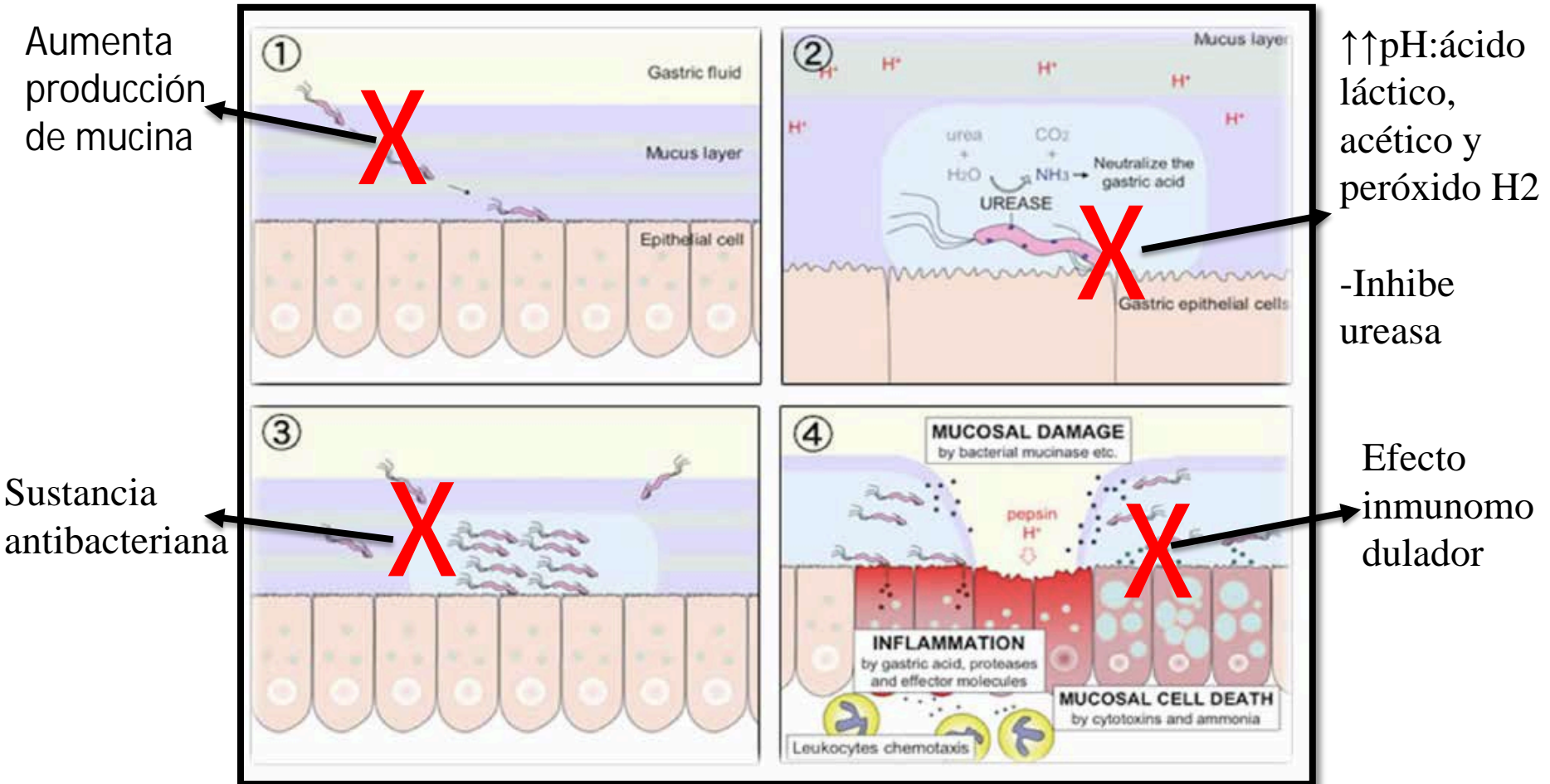


↑↑ Lactobacillus
↓ Gram negativos



↑↑ Gram negativos
↓ Lactobacillus

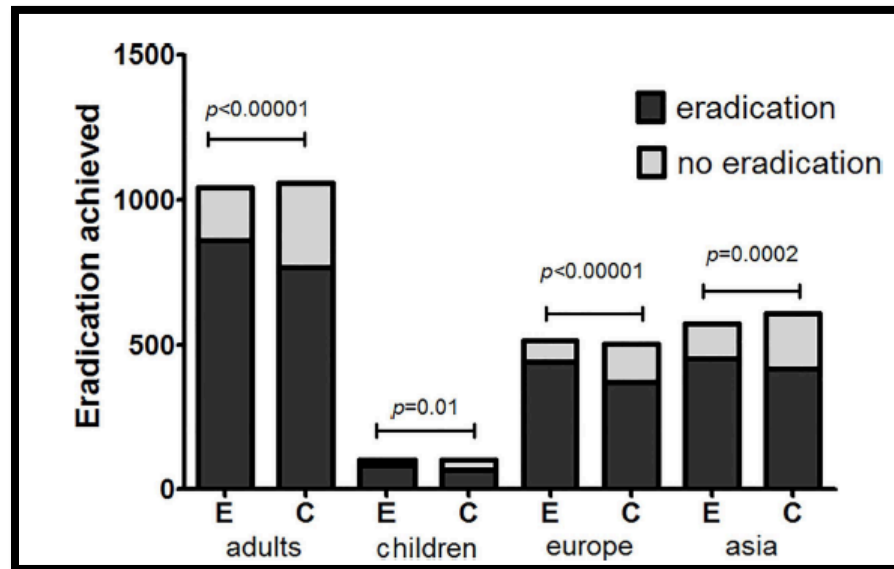
Mecanismo de acción Probiótico-H. Pylori



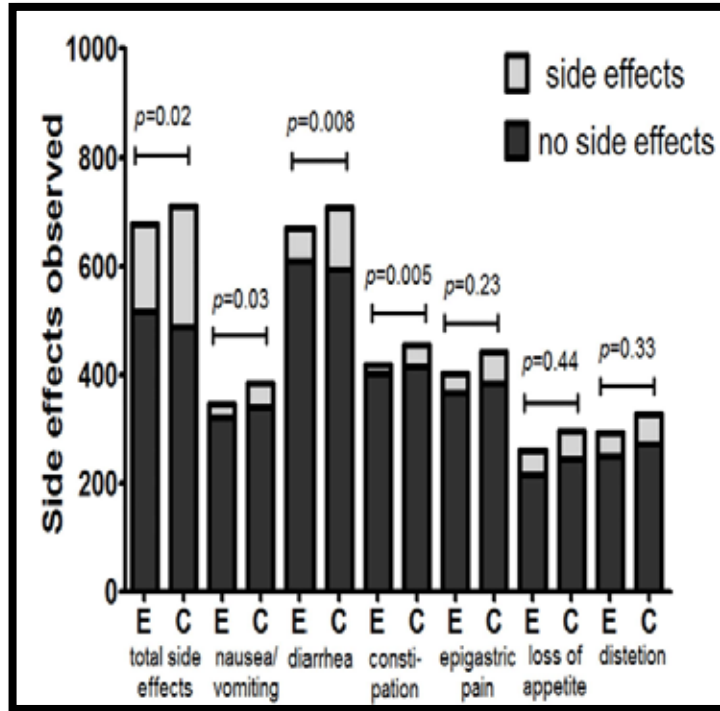
RESEARCH ARTICLE

Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

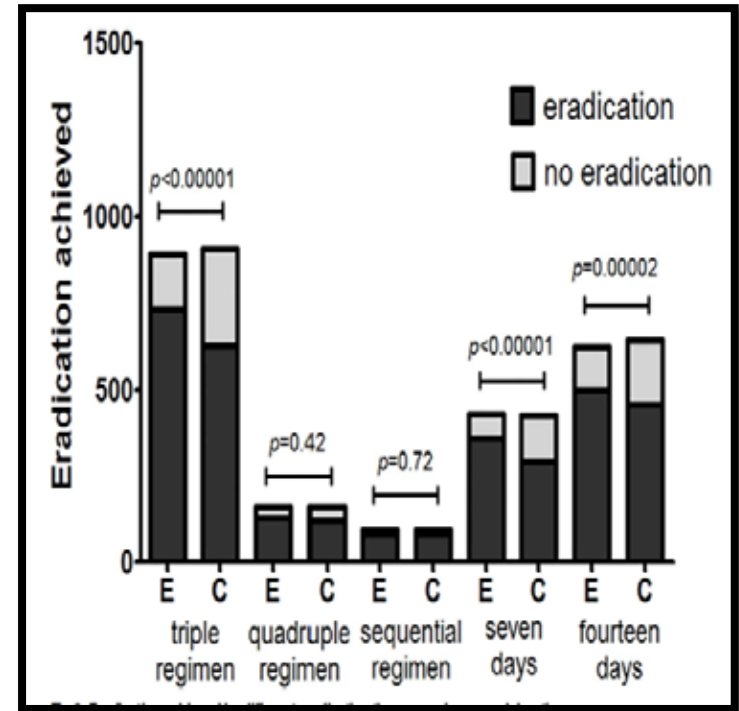
- 13 RCT
- 2306 pacientes
- 2006 - 2015



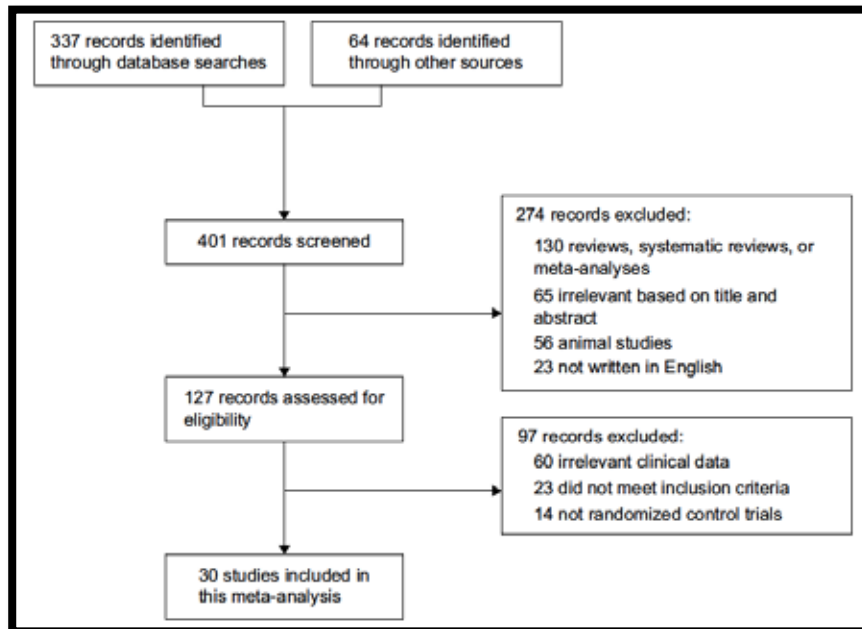
Eventos adversos



Tipo de esquema

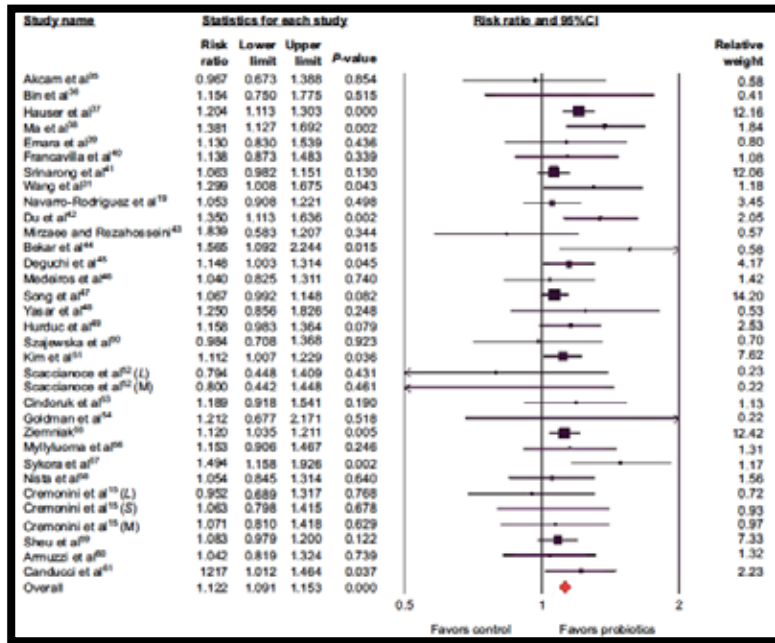


Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis

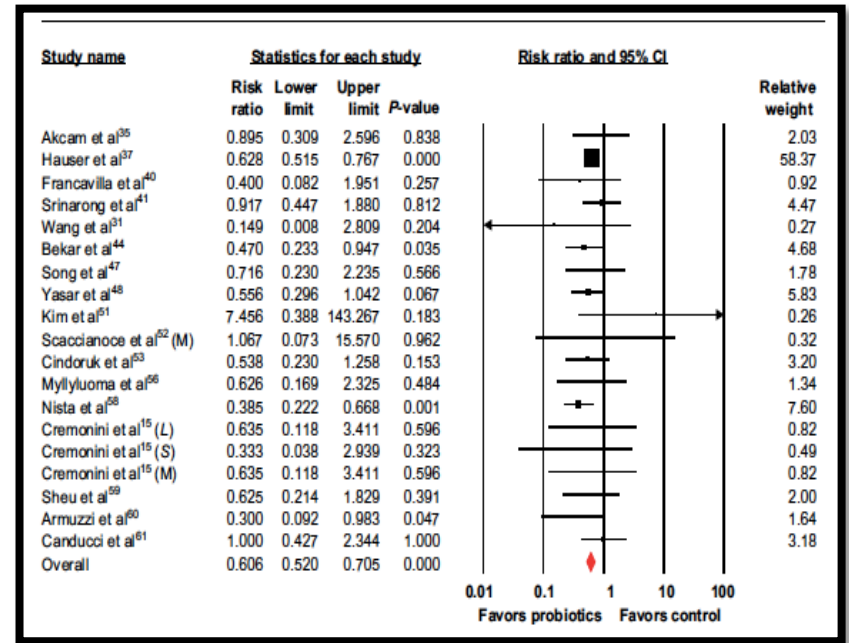


-6 RCT niños
-Lactobacillus y
Saccharomyces B.

Tasa de erradicación



Eventos adversos



Resumen

- La asociación de probióticos tipo *Lactobacillus* o *Saccharomyces Boulardii* a la triple terapia de erradicación para *H. Pylori*, podría mejorar la tasa de erradicación, la adherencia y disminuir los efectos adversos asociados.

Otras enfermedades digestivas

Enfermedad
Inflamatoria Intestinal

Dolor abdominal
funcional

Constipación

**No hay evidencia suficiente que justifiquen la
eficacia de probióticos**

Conclusiones

- En niños, la microbiota intestinal parece jugar un rol importante en el desarrollo de ciertas enfermedades digestivas.
- El uso de probiótico en patologías específicas asociada a su tratamiento podría generar efectos beneficiosos.
- En pediatría el *Lactobacillus GG*, *Sacharomyces Boulardis* y *Lactobacillus Reuteri* son los únicos probióticos con evidencias suficientes que avalen su uso en ciertas enfermedades digestivas.



GRACIAS!