



Papel de los prebióticos y los probióticos en la funcionalidad de la microbiota del paciente con nutrición enteral

Role of prebiotics and probiotics in the functionality of the microbiota in the patients receiving enteral nutrition

María D. Ballesteros-Pomar y Elena González Arnaiz

Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León. León

Resumen

El conjunto de microorganismos residentes en nuestro organismo que se encarga de la absorción de los nutrientes y del mantenimiento de la salud se denomina *microbiota*. Sus principales funciones son protectoras, tróficas y metabólicas. Las distintas agrupaciones de microbiota intestinal se denominan *enterotipos*, cada uno de los cuales están relacionados con hábitos dietéticos específicos.

La ausencia de estímulo enteral afecta tanto al epitelio y GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) como al desarrollo de la microbiota. Altera la interacción con el sistema inmune, con una menor exclusión competitiva de bacterias más patógenas, lo que puede favorecer infecciones. Estos cambios son probablemente reversibles cuando se emplea suplementación con nutrición enteral.

La fibra dietética y los prebióticos, al ser fermentados por la microbiota colónica, producen ácidos grasos de cadena corta y gases, generando un pH ácido en el intestino grueso que dificulta el crecimiento de microorganismos patógenos.

La administración de probióticos asociados a la nutrición enteral en pacientes críticos se ha relacionado con menores tasas de infección sin evidenciarse efectos en la mortalidad, estancia media o diarrea. También se ha propuesto como estrategia para reducir las complicaciones infecciosas en cirugía programada y para reducir el tiempo de tolerancia de la alimentación enteral en neonatos pretérmino o de bajo peso.

En pancreatitis aguda, se ha propuesto un posible papel de los probióticos para restablecer la integridad intestinal, pero son necesarios más estudios en materia de seguridad.

Hay descritos casos aislados de bacteriemia, sepsis o endocarditis, habitualmente en pacientes inmunodeprimidos. Aun así, los beneficios parecen ser superiores frente a los riesgos.

Palabras clave:

Prebióticos. Fibra dietética. Probióticos. Microbiota. Nutrición enteral.

Abstract

Set of resident microorganisms in our body that are responsible for the absorption of nutrients and the maintenance of health is named microbiota. The microbiota's role is protective, trophic and metabolic. Different groups of microbiota intestinal name enterotypes, each one of them are in relation to specific dietary habits.

The absence of enteral stimulation affects both epithelial and GALT and the development of the microbiota. This situation modifies the immune system's interaction, with a less competitive exclusion of more pathogenic bacteria, which can promote infections. These changes are likely reversible when supplementation with enteral nutrition is used.

Dietary fibre and probiotics, to be fermented by colonic microbiota produce gases and short-chain fatty acids causing an acid pH in the large intestine which hinders the growth of pathogenic microorganisms.

The administration of probiotic with enteral nutrition in critically ill patients was associated with lower rates of infection with no effect on mortality, average stay, or diarrhea. Also proposed as a strategy to reduce infectious complications in elective surgery and to reduce the time of tolerance of enteral feeding in preterm or low birth weight.

In acute pancreatitis, it has been suggested a possible role of probiotics to restore intestinal integrity, but more safety studies are needed.

There are isolated cases of bacteremia, sepsis or endocarditis usually in immunocompromised patients. Yet the benefits appear to be greater than the risks.

Key words:

Prebiotic. Dietary fibre. Probiotic. Microbiota. Enteral nutrition.

Correspondencia:

María D. Ballesteros-Pomar. Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León. Altos de Nava, s/n. 24008 León
e-mail: dballesteros@saludcastillayleon.es

Ballesteros-Pomar MD, González Arnaiz E. Papel de los prebióticos y los probióticos en la funcionalidad de la microbiota del paciente con nutrición enteral. *Nutr Hosp* 2018;35(N.º Extra. 2):18-26

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1956>

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el interés por el conocimiento de nuestra microbiota intestinal ha aumentado de forma extraordinaria. Sabemos que nuestros microbios intestinales tienen un papel en nuestro metabolismo, nuestra inmunidad e incluso en nuestro comportamiento, tanto en situación de salud como de enfermedad. Sin embargo, los estudios sobre microbioma y nutrición enteral son aún muy limitados.

LA MICROBIOTA, UN TEMA DE ACTUALIDAD

A comienzos del siglo xx, Elie Metchnikoff, un científico ucraniano que trabajaba en el Instituto Pasteur en París y que recibió el Premio Nobel en 1908, asoció el consumo de lácteos fermentados por campesinos búlgaros a una mayor longevidad. Metchnikoff postuló que las bacterias ácido-lácticas que contenían eran las responsables de este efecto, y denominó a estos organismos *Lactobacillus bulgaricus*. Afirmó que para conseguir un estado “ortobiótico” en el intestino era necesaria la sustitución de la flora bacteriana perjudicial por otra en la que predominaran los lactobacilos mediante una “dieta láctea”. En 1908 publicó en los *Anales* del Instituto Pasteur “Études sur la flore intestinale” y “Poissons intestinaux et sclérose” (1910) (1).

Más de un siglo después, sabemos que el intestino humano contiene billones de microorganismos vivos que lo convierten en un verdadero ecosistema, esencial para la absorción eficiente de nutrientes y para el mantenimiento de la salud en general (2). Todos estos microorganismos residentes en nuestro organismo se denominan *microbiota*, y sus genomas se conocen como el *microbioma*. Nuestra microbiota tiene una triple función: protectora, trófica y metabólica. Ejerce un efecto barrera y protector contra patógenos. En su función trófica, controla la proliferación y diferenciación de las células epiteliales intestinales y contribuye al desarrollo y homeostasis del sistema inmune. Es más reciente el reconocimiento de su función metabólica, que incluye la fermentación de residuos no digeribles de la dieta y de moco endógeno (3).

Estos microorganismos incluyen más de mil especies diferentes de eucariotas, virus y bacterias en un número equivalente a unas diez veces el de células que componen una persona adulta. Además, dos personas sanas pueden tener microbiomas muy diferentes entre sí: cada individuo alberga su propio patrón distintivo de composición bacteriana determinado en parte por el genotipo del huésped y por la colonización inicial al nacimiento por medio de la transmisión vertical (4). En el ecosistema intestinal humano dominan cinco *phila* bacterianos (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*) y uno *Archaea* (*Euryarchaeota*), que se recogen en la tabla, en la que se reseñan los géneros más prevalentes (Fig. 1). Más del 90% de las formas del dominio Bacteria pertenecen a las divisiones Bacteroidetes y Firmicutes (5). Las especies del género Bacteroides constituyen alrededor del 30% del microbioma, mientras que otras especies más conocidas, como las *Enterobacteriaceae* (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Salmonella*) representan menos del 1% (6).

<i>Firmicutes</i>	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Clostridium</i> – <i>Lactobacillus</i> – <i>Ruminococcus</i> – Productores de butirato: <i>Eubacterium</i>, <i>Faecalibacterium</i> y <i>Roseburia</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Bacteroidetes, <i>Prevotella</i> y <i>Xylanibacter</i>
<i>Actinobacteria</i>	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Bifidobacterium</i> y <i>Collinsella</i>
<i>Proteobacteria</i>	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Escherichia</i> (familia <i>Enterobacteriaceae</i>) y <i>Desulfovibrio</i>
<i>Verrucomicrobia</i>	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Akkermansia</i>
<i>Archae</i> (<i>Euryarchaeota</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Methanobrevibacter</i>

Figura 1.

Phila bacterianos predominantes en microbiota intestinal humana.

La distribución de las especies no es al azar. En 2011 se describieron los “enterotipos” (7) como distintas agrupaciones de microbiota intestinal que se relacionan en situación de equilibrio. Cada enterotipo se diferencia por la presencia de uno de los tres *genera* predominantes, que probablemente están en relación con hábitos dietéticos establecidos (8): *Bacteroides* (enterotipo tipo 1), *Prevotella* (enterotipo tipo 2) o *Ruminococcus* (enterotipo tipo 3). El enterotipo tipo 1 se asocia a una dieta más rica a proteínas y grasa, mientras que el 2 se asocia a una dieta con mayor contenido en carbohidratos (9). En Europa, el tipo 1 es el más frecuente (está presente en el 56% de los sujetos), mientras que el tipo 2 se encuentra en el 31% (10). La dieta supone, por tanto, uno de los factores más importantes condicionantes de la composición de nuestra microbiota a través de múltiples mecanismos, que se describen en otras revisiones (11).

FACTORES MODIFICADORES DE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA Y EFECTO DE LA DISBIOSIS EN LA SALUD

Además de los patrones dietéticos, otros factores influyen de forma determinante en la composición de nuestro microbioma, como el empleo de antibióticos, el estilo de vida o los hábitos de higiene (Fig. 2). La predisposición genética también tiene un papel, puesto que condiciona patrones de “hiperinmunidad” o de inmunodeficiencia en el individuo que condicionan la composición de nuestro microbioma (12). Por otra parte, la disbiosis afecta a los niveles de mediadores inmunes e induce tanto inflamación crónica como disfunción metabólica. La microbiota ha sido relacionada con numerosos procesos fisiológicos (13):



Figura 2.

Factores que influyen en nuestra microbiota.

- Influencia en la función intestinal, promoviendo la maduración del tejido GALT (*gut-associated lymphoid tissue*), la regeneración tisular (especialmente de las vellosidades) y la motilidad intestinal. Además, reduce la permeabilidad y promueve la integridad de la barrera intestinal.
- Influye en la morfogénesis de la vasculatura intestinal, aumentando la vascularización.
- Puede relacionarse con el sistema nervioso, disminuyendo la conectividad simpática y promoviendo comportamientos relacionados con la ansiedad y la percepción del dolor.
- Condiciona cambios metabólicos, facilitando un mayor aprovechamiento de la energía a partir de la dieta, modula el metabolismo del huésped y promueve la adiposidad. Además, la exposición crónica al lipopolisacárido bacteriano derivado de la microbiota intestinal condiciona una inflamación crónica de bajo grado que favorece la obesidad y el síndrome metabólico (14).
- Tiene influencia en la homeostasis tisular; por ejemplo, disminuyendo masa ósea a través de la promoción de la función osteoclástica y aumentando el número de células T helper 17.

De este modo, los cambios en microbiota se han asociado a muchas enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal (15), el intestino irritable, la esteatosis hepática no alcohólica, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular y cáncer gástrico. Sin embargo, la descripción de los mecanismos implicados en esta relación y la de las posibilidades terapéuticas que tendría la manipulación de la microbiota están más allá de los objetivos de esta revisión, por lo que se remite al lector a otras publicaciones sobre el tema (16).

ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA EN LA ENFERMEDAD CRÍTICA, EL AYUNO Y LA DESNUTRICIÓN

En el paciente crítico, el estrés metabólico, las alteraciones en la exposición a nutrientes (ayuno y nutrición parenteral), la hipoxia/hipotensión, el empleo de agentes que modifican la motilidad intestinal (opiáceos) o de antibióticos suponen cambios capaces de modificar la microbiota a una “patobiota”. Teniendo en cuenta la interacción de la microbiota con el sistema inmune, estos cambios pueden influir en el pronóstico clínico del paciente crítico y comprometer su recuperación (17).

La composición de la microbiota se relaciona con cambios de la función barrera intestinal, que afectan a la permeabilidad y a la función inmune. El ayuno y las restricciones en la ingesta se asocian con alteraciones a nivel de la barrera epitelial, GALT, microbiota y sistema nervioso entérico, que además interactúan entre ellos. A su vez, estas alteraciones pueden contribuir al empeoramiento del estado nutricional (18) (Fig. 3).

Sabemos que la ausencia de estímulo enteral afecta tanto al epitelio y GALT como al desarrollo de microbiota. Mientras que en presencia de estimulación enteral por los nutrientes la barrera intestinal se mantiene por la interacción entre una microbiota dominada por *Firmicutes* y el sistema inmune, se ha descrito que en pacientes en ayuno y/o con nutrición parenteral se produce un cambio a una población bacteriana predominante de *Proteobacterias*, *Bacteroidetes* y *Verrucomicrobia*. No se conoce bien el mecanismo por el que ocurre este cambio, pero podría deberse a la selección de bacterias más resistentes a la ausencia de nutrición luminal (pero también más patogénicas) y también a factores del propio huésped (19). Parece que *Firmicutes* son más dependientes del metabolismo de los carbohidratos de la dieta y, por lo tanto, son menos competitivas en situaciones de ayuno que otras bacterias. En concreto, *Akkermansia muciniphila* es la única especie de *Verrucomicrobia* asociada a mucosa intestinal por su dependencia de la secreción de mucina por el huésped, lo que

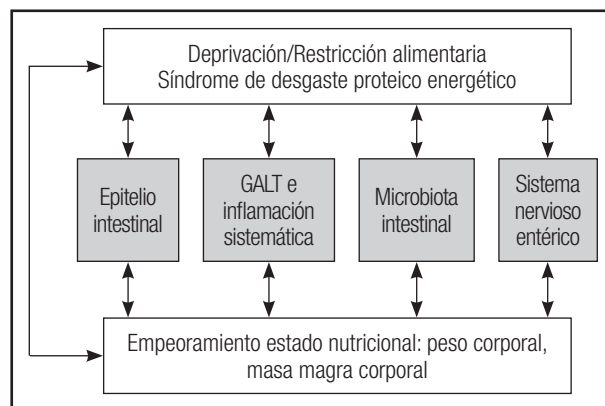


Figura 3.

Alteraciones de la microbiota en la enfermedad crítica, el ayuno y la desnutrición. Modificada de Genton 2015 (18).

supone una clara ventaja competitiva en situaciones de ayuno. Las *Proteobacterias* son capaces de metabolizar una mayor variedad de sustratos, entre los que se incluyen aminoácidos e incluso sustratos del propio huésped y, por lo tanto, también son más resistentes (20). El ayuno y la NP se caracterizan, por tanto, por una pérdida de diversidad bacteriana que altera la interacción con el sistema inmune y, al mismo tiempo, con una menor exclusión competitiva de bacterias más patógenas, como *E. coli*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Helicobacter* o *Vibrio*, lo que puede favorecer infecciones.

Esta disbiosis, a su vez, condiciona un estado proinflamatorio en la mucosa debido a la activación de receptores de tipo Toll por el lipopolisacárido de estas bacterias gramnegativas que conlleva una disfunción de la barrera intestinal. Se produce una *up-regulation* de TNF- α receptores (TNFR) en las células epiteliales que disminuye la expresión de proteínas del citoesqueleto (claudinas y ocludinas) y se alteran las uniones ocluyentes epiteliales, lo que permite la translocación bacteriana (21). Estos cambios en la microbiota y en la función de barrera intestinal parecen estar también implicados en la hepatopatía asociada a la NP (22).

Recientemente, se ha descrito en modelos animales que estos cambios en la microbiota y en la función intestinal son reversibles cuando se emplea suplementación con al menos un 20% de nutrición enteral (23).

ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA EN NUTRICIÓN ENTERAL Y EN LA PATOGÉNESIS DE LA DIARREA ASOCIADA A LA NUTRICIÓN ENTERAL

Aunque en el apartado anterior hemos comentado los beneficios que supone en la microbiota la nutrición parenteral, no conocemos bien los cambios que se producen en esta durante la nutrición enteral en comparación con la nutrición oral. Los estudios realizados han demostrado resultados contradictorios, probablemente por problemas metodológicos (24). Sin embargo, han evidenciado la importancia de la fibra dietética y de los prebióticos en el mantenimiento de la microbiota (25), especialmente para el mantenimiento de las bifidobacterias.

Las fórmulas sin fibra suponen una pérdida de cantidad y diversidad bacteriana, y aunque el número total de bacterias se mantiene si la fórmula tiene fibra respecto a la alimentación oral, se observa un menor número de bifidobacterias y lactobacilos (26). La fortificación con fructooligosacáridos supone un incremento en bifidobacterias y una reducción en clostridia. El consumo por individuos sanos de una fórmula de nutrición enteral sin fibra se ha asociado además a una reducción de *Faecalibacterium prausnitzii*, un importante productor de butirato, que estimula la absorción colónica de agua (27).

La diarrea asociada a la nutrición enteral (DANE) es una de las complicaciones más frecuentes de este tipo de tratamiento nutricional. En su patogénesis, podemos implicar algunos factores que tienen que ver con la microbiota, como la prescripción de antibióticos, la colonización por enteropatógenos o las alteraciones en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

en el colon (23). Durante la infusión intragástrica de una fórmula enteral, se secreta activamente agua por el colon ascendente, lo que puede contribuir a la patogénesis de la diarrea, pero esta secreción se evita con la infusión cecal de AGCC. También se ha descrito en los pacientes que desarrollan DANE una menor cantidad de bifidobacterias y mayor de clostridia.

PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS

La OMS ha definido *probióticos* como los microorganismos vivos que cuando son administrados en una cantidad adecuada ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped (28,29). Para producir efectos beneficiosos, los probióticos no necesariamente deben colonizar el órgano diana, aunque sí deben llegar vivos y en una cantidad suficiente como para afectar a su microecología y metabolismo.

La International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics ha consensuado que algunos de los efectos de los probióticos pueden ser atribuidos a los probióticos como clase general, no específicos de una cepa concreta, por su efecto positivo para conseguir una "microbiota intestinal saludable", aunque se reconoce que en el momento actual del conocimiento científico no podemos estar seguros de cuál es la composición del microbioma favorable para la salud (24). En este sentido, algunos países han legislado que algunas especies concretas, cuando se administran en alimentos en una cantidad mayor de 10^9 unidades formadoras de colonias, pueden ser consideradas probióticos. En Canadá se han admitido como tales *Bifidobacterium* (*Adolescentis*, *Animalis*, *Bifidum*, *Breve* y *Longum*) y *Lactobacillus* (*Acidophilus*, *Casei*, *Fermentum*, *Gasseri*, *Johnsonii*, *Paracasei*, *Plantarum*, *Rhamnosus* y *Salivarius*) (30). El panel consideró que, además de estos beneficios generales relacionados con la promoción de la "salud digestiva", también los probióticos pueden tener un efecto positivo estimulando un sistema inmune más "saludable", lo que podría suponer efectos beneficiosos en la prevención de reacciones alérgicas y tener actividad antiinflamatoria o antiinfecciosa, pero en este caso los efectos son más cepadependientes (24). En la figura 4 se describe el marco general de los probióticos con todas las posibilidades en la salud humana.

El concepto de *prebióticos* se ha actualizado recientemente para referirse a aquellos sustratos que son utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped y confieren un beneficio para la salud (31). Esta definición se solapa en parte con la definición de *fibra dietética*, aunque añade la selectividad de los prebióticos sobre ciertos microorganismos en concreto (2).

La fibra alimentaria o dietética es la parte comestible de las plantas o hidratos de carbono análogos que es resistente a la digestión y absorción en el intestino delgado, con fermentación completa o parcial en el intestino grueso, y a diferencia de los prebióticos, no tiene que ser selectivamente fermentada, si bien es capaz de promover efectos beneficiosos en el organismo, tales como el de regulación del tránsito intestinal, atenuación de los niveles de colesterol en sangre o de los niveles plasmáticos de glucosa, entre otros.

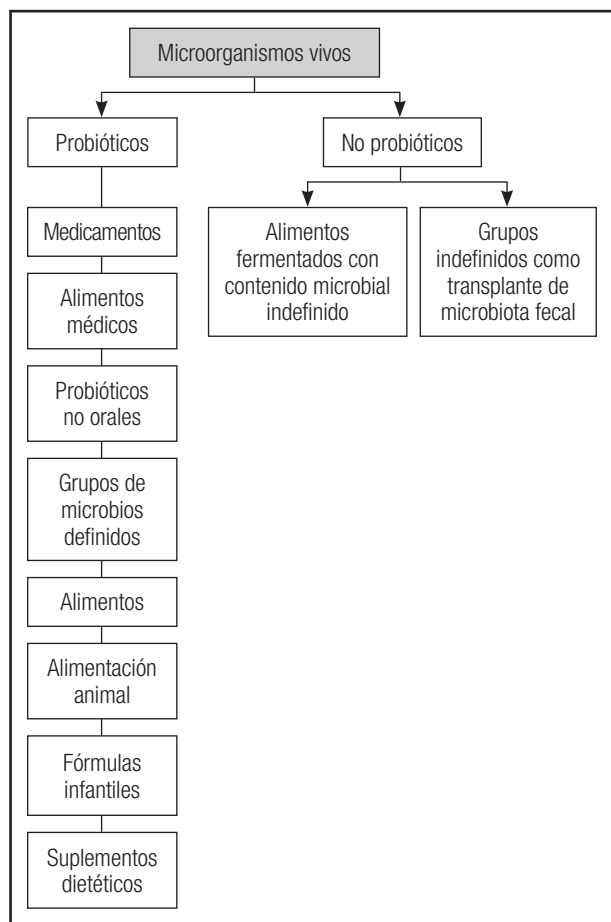


Figura 4.

Marco general de los probióticos en la salud humana. Modificado de Hill et al. (29).

Esta definición incluye dentro del concepto de fibra a los polisacáridos no almidón (celulosas, hemicelulosas, pectinas, gomas y mucílagos), la inulina, los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS) y el almidón resistente (almidón y los productos procedentes de la degradación del almidón, que no son digeridos en el intestino). Algunos de estos componentes de la fibra cumplen estrictamente los criterios para ser considerados como prebióticos (inulina, FOS, GOS, oligosacáridos derivados de la soja, xilooligosacáridos, pirodextrinas e isomaltooligosacáridos). Los prebióticos (particularmente FOS y GOS) promueven la mayor abundancia de bifidobacterias y lactobacilos (26).

Sin embargo, otros componentes de la fibra son difíciles de clasificar. Por ejemplo, la goma guar, un tipo de fibra soluble fermentable, promueve en parte el crecimiento de bacterias probióticas, pero también actúa como sustrato general (no específico) de las bacterias colónicas ("alimento colónico fermentable"), por lo que no podría considerarse en sentido estricto como tal "prebiótico". Lo mismo ocurre con algunas fracciones del almidón resistente, que sí actuarían específicamente como prebióticos, y otras, que lo harían simplemente como "alimento colónico fermentable" para las bacterias sacarolíticas (2) (Fig. 5).

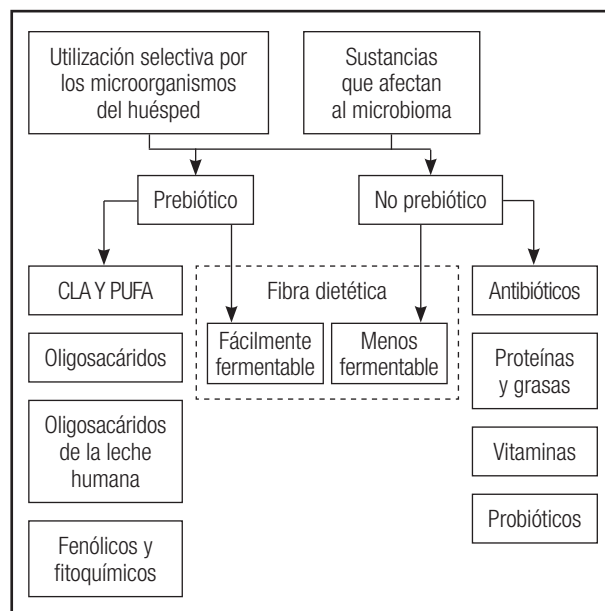


Figura 5.

Prebióticos y fibra dietética. Modificado de Gibson et al. (31).

Tanto la fibra dietética como los prebióticos, al ser fermentados por la microbiota colónica, producen ácidos grasos de cadena corta (ácido acético, propiónico y butírico) y gases (CO_2 , H_2 y metano). Estos son los principales responsables del pH relativamente bajo que presenta el intestino grueso (5,6 a 6,6). La acidez que producen dificulta el crecimiento de microorganismos patógenos y tiene un efecto antiinflamatorio.

Los efectos saludables de los prebióticos incluyen beneficios en la salud gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de patógenos o estímulo inmune), cardiometabolismo (reducción en lípidos plasmáticos, efectos en insulinresistencia), salud mental y metabolismo óseo. Aunque los prebióticos actualmente más establecidos son carbohidratos, otras sustancias como polifenoles o ácidos grasos poliinsaturados podrían encajar en la actual definición (26).

Por último, el término *simbióticos* se refiere a los productos que contienen probióticos y prebióticos. En sentido estricto, debería reservarse a productos en los que el componente prebiótico favorece selectivamente al componente probiótico (por ejemplo, oligofructosa y bifidobacterias, pero no oligofructosa con *Lactobacillus [L] casei*. No obstante, si se entiende la sinergia ampliamente, esta última combinación sería posible) (23). En la tabla I, se recogen los principales mecanismos de acción de los probióticos y prebióticos.

Puesto que no es el objetivo de la presente revisión realizar una revisión detallada de los probióticos, prebióticos y simbióticos empleados en la práctica clínica, queremos referir al lector a algunas publicaciones reciente sobre el tema (23,32,33). Oliveira y cols. (2) analizan de forma excelente su papel en el tratamiento y/o prevención de la diarrea (aguda, por antibióticos, por enteritis rídica), en la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y reserovitis), sobre la salud colónica (estreñimiento, intestino

Tabla I. Mecanismos de acción de probióticos y prebióticos

Probióticos	Beneficios inmunológicos	<ul style="list-style-type: none"> – Activar los macrófagos locales para que aumenten la presentación de antígenos a los linfocitos B y aumenten la producción de inmunoglobulina A (IgA) secretora, tanto local como sistémicamente – Modular los perfiles de las citoquinas – Inducir la hiporrespuesta a los antígenos alimentarios
	Beneficios no inmunológicos	<ul style="list-style-type: none"> – Digerir los alimentos y competir con los patógenos por los nutrientes – Alterar el pH local para crear un ambiente local desfavorable para los patógenos – Producir bacteriocinas para inhibir a los patógenos – Fagocitar a los radicales superóxidos – Estimular la producción epitelial de mucina – Incrementar la función de barrera intestinal – Competir por adherencia con los patógenos – Modificar las toxinas derivadas de patógenos
Prebióticos	<ul style="list-style-type: none"> – Efectos metabólicos: producción de ácidos grasos de cadena corta, metabolismo de las grasas, absorción de iones (Ca, Fe, Mg) – Aumentar la inmunidad del huésped (producción de IgA, modulación de citoquinas, etc.) 	

Modificada de Organización Mundial de Gastroenterología, 2011 (23).

irritable), en hepatopatías, en pacientes de cuidados intensivos, quirúrgicos y sometidos a trasplante hepático.

EFFECTO DE PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS EN NUTRICIÓN ENTERAL

La idea de favorecer la presencia o el crecimiento de microorganismos beneficiosos para mantener la homeostasis del sistema inmune e impulsar la resistencia a la colonización por patógenos en los pacientes críticos o que requieren soporte nutricional artificial parece muy prometedora. Sin embargo, hemos de ser conscientes de que aún estamos iniciando nuestro conocimiento de la compleja relación entre nuestra microbiota, el sistema inmune y la barrera intestinal, por lo que los datos de los que disponemos hasta ahora son escasos (34).

Por otra parte, es limitado el número de estudios que nos informan sobre las modificaciones que el tratamiento con prebióticos o probióticos supone en la composición de la microbiota. El impacto de los probióticos y prebióticos en la microbiota de las personas sanas, además, no ha podido ser replicado de manera similar en individuos enfermos. Las fórmulas fortificadas con prebióticos han demostrado aumentar el número de bifidobacterias, dificultar la colonización por patógenos y favorecer la producción de AGCC, que estimulan la absorción intestinal de agua en individuos sanos (24) y en niños con nutrición enteral (35).

Sin embargo, cuando los estudios se han realizado en individuos con enfermedad aguda, los resultados han sido mucho más pobres. Hemos de tener en cuenta que en situación de enfermedad existen muchos factores (inflamación, antibióticos, la propia enfermedad) que alteran el posible efecto de los probióticos y prebióticos (24). Los estudios realizados han sido escasos y limitados por su diseño y tamaños muestrales pequeños, con resultados

diversos sobre un posible aumento de la población de bifidobacterias con las fórmulas enterales que contienen prebióticos (24).

Un campo *a priori* interesante sería el empleo de probióticos y prebióticos en pacientes con nutrición enteral para prevenir la diarrea asociada a la nutrición enteral (DANE). Los probióticos pueden tener efectos beneficiosos mejorando la función barrera intestinal, favoreciendo la producción de péptidos antimicrobianos, compitiendo por los lugares de adhesión intestinal o favoreciendo la inmunomodulación (36). En la tabla II podemos ver los posibles mecanismos por los que prebióticos y probióticos podrían prevenir la DANE (37).

Sin embargo, su empleo en el tratamiento de la diarrea en el paciente crítico es controvertido. Los estudios realizados hasta el momento no permiten establecer una indicación concreta debido a la variabilidad tanto en las cepas probióticas o prebióticos empleados como en la fórmula de nutrición enteral. Disponemos de estudios con *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus bulgaricus*, VSL#3, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Erythrophilus*, *Lactobacillus paracasei* + *Bifidobacterium longum* + FOS + inulina + goma de acacia, *Bifidobacterium breve* 1-108 + *Lactobacillus casei shirota* + GOS y con mezcla de bifidobacterias, pero los resultados son demasiado heterogéneos y en un número de pacientes demasiado pequeño como para poder hacer recomendaciones (2). Las guías canadienses sobre nutrición en paciente crítico han evaluado el posible uso de probióticos y simbióticos asociado a nutrición enteral sin encontrar beneficios en lo relativo a la diarrea (38).

Los pacientes críticos se caracterizan por una pérdida de la flora comensal y el sobrecrecimiento de bacterias patógenas, lo que conlleva una mayor susceptibilidad a infecciones nosocomiales. Los probióticos podrían proteger la barrera intestinal, atenuar la colonización por patógenos, reducir la translocación bacteriana y, por tanto, prevenir la infección nosocomial. Recien-

Tabla II. Posibles mecanismos por los que prebióticos y probióticos podrían prevenir la DANE

Mecanismo		Ejemplo en probióticos	Ejemplo en prebiótico	
Inhibición de enteropatógenos	Resistencia a la colonización intraluminal	Producción antimicrobiana	Algunas bifidobacterias y sus productos inhiben la infección por <i>Salmonella typhimurium</i> en ratones	
		Reducción del pH	<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 disminuye el pH fecal en sujetos sanos	
	Exclusión competitiva de la mucosa	Impedimento estérico y químico	Algunos <i>Lactobacilli</i> y sus productos inhiben la adhesión de <i>E. coli</i> y <i>S. typhimurium</i> a Caco-2 y HT-29	Oligosacáridos disminuyen el pH fecal en niños
Inmunoestimulación	Inmunidad inespecífica		Algunos <i>Lactobacilli</i> y bifidobacterias incrementan la fagocitosis contra <i>E. coli</i> en sangre humana	Posibles efectos (pocos estudios en seres humanos)
	Inmunidad específica		Producción específica de IgA en seres humanos sanos	Posibles efectos (pocos estudios en seres humanos)
Metabolismo colónico	Producción AGCC		<i>S. boulardii</i> incrementa el butirato y los AGCC en pacientes que reciben nutrición enteral	Fructooligosacáridos aumentan los AGCC en cultivos puros y fecales

Modificada de Whelan, 2007 (35).

temente, una revisión sistemática y un metaanálisis de treinta ensayos aleatorios que incluyeron 2.972 pacientes concluyó que la administración de probióticos en pacientes críticos se asoció a menores tasas de infección (riesgo relativo [RR] 0,80, IC 95% 0,68-0,95, $p = 0,009$), especialmente de neumonía asociada a ventilador (RR 0,74, IC 95% 0,61-0,90, $p = 0,002$) y también una menor duración del uso de antibióticos (diferencia -1,12 días, IC 95% -1,72 a -0,51, $p = 0,0003$). Sin embargo, no se evidenció efecto en mortalidad, estancia media o diarrea. Los mejores efectos se vieron en el subgrupo que recibió probióticos solos y no simbióticos, y *L. plantarum* parece demostrar el mayor efecto en la reducción de infecciones, tanto solo como asociado a otros microorganismos. En cualquier caso, la variedad de cepas, dosis y duración de la administración en los estudios hace difícil obtener conclusiones sólidas y sugiere la necesidad de nuevos estudios. Los estudios evaluados administraron los probióticos de forma concomitante a la nutrición enteral (39).

De nuevo, las guías canadienses (31) se refieren al empleo de probióticos y recomiendan su uso asociado a la nutrición enteral, basándose en cuatro estudios con nivel de evidencia 1 y 24 de nivel 2, por la tendencia a menor tasa de infecciones, especialmente asociadas a ventilador y en pacientes con mayor riesgo de mortalidad, aunque sin diferencias en mortalidad ni estancia hospitalaria. Los autores reconocen que la recomendación es débil por la heterogeneidad de los estudios. Concluyen que no puede recomendarse un tipo específico de probiótico, aunque sí desaconsejarse *Saccharomyces boulardii* por el riesgo descrito de infección fúngica (40).

Por otra parte, la modulación de la microbiota mediante el empleo de prebióticos y probióticos también se ha propuesto como una estrategia para reducir las complicaciones infeccio-

nas en cirugía programada. Hemos de pensar que muchos de los aspectos relacionados con la cirugía (antibióticos, limpieza de colon, ayunos, cambios intestinales inducidos por la cirugía, estrés, opioides) producen una disbiosis importante (6). En un metaanálisis de trece ensayos aleatorios que incluyeron 962 pacientes (304 que recibieron simbióticos y 182, probióticos) se observó una reducción de sepsis postoperatoria en el grupo de probióticos (OR 0,42, IC 95% 0,23-0,74, $p = 0,003$) y en el de simbióticos (OR 0,25, IC 95% 0,1-0,6, $p = 0,002$) respecto control. Sin embargo, no se redujo la tasa de neumonías, infecciones urinarias o infecciones de herida quirúrgica. Los simbióticos supusieron una menor duración del tratamiento antibiótico (41) (-1,71 días, IC 95% -3,3 a -0,21, $p = 0,03$). La administración fue tanto oral como nasoyeyunal. La mayor parte de los estudios emplearon como probiótico *Lactobacillus*, aunque en seis de los casos se emplearon bifidobacteria. Tres de ellos emplearon GOS, que estimulan el crecimiento de bifidobacteria. Se ha propuesto que pueden estimular la respuesta antiinflamatoria, inhibir el crecimiento de patógenos y prevenir la translocación bacteriana, pero la heterogeneidad de los estudios no permite definir la mejor estrategia a emplear en cirugía programada.

En el caso de la pancreatitis aguda, se ha propuesto un posible papel de los probióticos para restablecer la integridad intestinal, modular la respuesta inmune y evitar la proliferación de bacterias patógenas que favorezcan la infección/necrosis pancreática, que es una de las principales causas de mortalidad (42). Estudios con simbióticos en la nutrición enteral (*Lactobacillus plantarum* 299 con fibra de avena o Symbiotic 2000, que contenía cuatro prebióticos diferentes –inulina, betaglucano, almidón resistente y pectina–, junto con cuatro preparaciones de lactobacilos) encontraron una reducción en la infección y necrosis pancreáticas que

requirieron cirugía, así como menores tasas de distrés respiratorio y fallo multiorgánico.

También el empleo solo de probióticos (*L. plantarum*) pareció tener efectos beneficiosos. Sin embargo, en el estudio PROPATRIA, de 2009, que empleó el probiótico Ecologic® 641 —compuesto de seis cepas de bacterias: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis* y dos bifidobacterias (*Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium lactis*) en una dosis total de 10^{10} bacterias vivas— administrado junto con una fórmula enteral con mezcla de fibras (que incluía prebióticos, polisacárido de soja, goma arábiga, almidón resistente, inulina, alfa celulosa y oligofructosa), se observó un aumento significativo de la mortalidad en el grupo de probióticos (16% frente 6%). En el subgrupo de sujetos con pancreatitis necrosante falleció el 41% en el grupo de probióticos, frente al 15% en el grupo placebo. Nueve pacientes sufrieron isquemia mesentérica (ocho fallecieron) en el grupo de probióticos. Tanto la bacteriemia como la infección de la necrosis, el fallo multiorgánico y la mortalidad parecieron asociarse a una alteración precoz de la barrera intestinal durante la pancreatitis. En los pacientes con fallo multiorgánico, se comprobó que el uso de los probióticos aumentó la translocación bacteriana (43). Aunque el estudio debe interpretarse con cautela por fallos en el diseño (35), se ha planteado que la administración en yeyuno de probióticos, junto con fibra prebiótica en pacientes graves (no solo con pancreatitis aguda severa), posiblemente provoque efectos negativos en la perfusión intestinal, favoreciendo el fracaso multiorgánico, la necrosis intestinal y la muerte, por lo que parece prudente, por ahora, no infundir probióticos mediante esta vía de administración en pacientes críticos para la práctica clínica rutinaria (2). Aunque estudios posteriores con nutrición enteral con *bifidobacterias* han demostrado mejora en la función intestinal y las complicaciones, son necesarios estudios sobre la seguridad del tratamiento con probióticos en esta condición (35).

Un grupo de interés para el empleo de prebióticos o probióticos son los recién nacidos pretérmino, puesto que en estos casos se ha descrito una menor cantidad de microbiota “fisiológica”. En neonatos pretérmino o de bajo peso, el empleo de probióticos ha demostrado reducir el tiempo para la tolerancia de la alimentación enteral, el número de episodios de intolerancia a la alimentación, la ganancia de peso y el crecimiento y el tiempo de transición de la alimentación orogástrica a la lactancia materna, en una revisión sistemática de 25 estudios aleatorios que incluyeron 5.895 neonatos, aunque no permitió definir cuáles eran las cepas con mejores efectos (44). En otra revisión sistemática de 44 estudios, se observó una reducción en la incidencia de enterocolitis necrotizante severa (RR 0,57, IC 95% 0,37-0,70) y mortalidad (RR 0,77, IC 95% 0,65-0,92) y del riesgo de sepsis (45) (RR0,88, IC95% 0,80-0,97).

RIESGOS DE LOS PROBIÓTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Si bien, como hemos comentado, aún no tenemos pruebas concluyentes del uso de probióticos en la práctica clínica, su empleo

creciente en los últimos años en múltiples contextos hace imprescindible cuestionarse su seguridad.

Ya hemos comentado los desafortunados resultados del estudio PROPATRIA, en el que la infusión intrayeyunal de probióticos se asoció a una mayor mortalidad. Se han descritos casos aislados de bacteriemia, sepsis o endocarditis por *Lactobacillus rhamnosus GG* o por *Lactobacillus casei*, y también por *Bacillus subtilis*. También se han publicado sepsis fúngicas producidas por *Saccharomyces boulardii*. Habitualmente, estos casos se han producido en pacientes inmunodeprimidos. Boyle y cols. propusieron unos criterios para evaluar el riesgo de sepsis por probióticos en la práctica clínica. Los más relevantes fueron la inmunodeficiencia severa, incluyendo estados de desnutrición o cáncer, y los neonatos prematuros (46).

Recientemente, se han notificado casos de fungemia en pacientes tratados con *Saccharomyces boulardii* (Ultra-levura®). Entre dichos casos, se incluían algunos con desenlace fatal en pacientes en estado crítico. Por ello, el producto se contraindica en pacientes en estado crítico, así como en pacientes inmunodeprimidos (47) (ya estaba contraindicado en portadores de un catéter venoso central). Sin embargo, en general, la balanza de beneficios frente a los riesgos parece inclinada hacia los primeros, ya que el riesgo de infección por el consumo de probióticos sería similar al de la infección por cepas comensales y, en general, bajo, incluso en pacientes inmunodeprimidos (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Elie Metchnikoff (1845-1916). Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/metchnikoff.html> [Acceso 10 de diciembre de 2017].
2. Oliveira G, González-Molero I. An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition. *Endocrinol Nutr* 2016;63(9):482-94. DOI: 10.1016/j.endonu.2016.07.006
3. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(10):577-89. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.156
4. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract* 2015;30(6):734-46. DOI: 10.1177/0884533615609899.
5. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308(5728):1635-38.
6. Stavrou G, Kotzampassi K. Gut microbiome, surgical complications and probiotics. *Ann Gastroenterol* 2017;30(1):45-53. DOI: 10.20524/aog.2016.0086
7. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473(7346):174-80. DOI: 10.1038/nature09944
8. Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110(1):51-6. DOI: 10.17235/reed.2017.4947/2017
9. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334(6052):105-8. DOI: 10.1126/science.1208344
10. Robles Alonso V, Guarner F. Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. *Nutr Hosp* 2013;28(3):553-7.
11. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proc Nutr Soc* 2015;74(1):13-22. DOI: 10.1017/S0029665114001463
12. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013;11(4):227-38. DOI: 10.1038/nrmi-cro2974
13. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(10):577-89. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.156
14. Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, DiBaise JK. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Pract* 2012;27(2):201-14. DOI: 10.1177/0884533611436116

15. Serban DE. Microbiota in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Therapy: Is It All About Diet? *Nutr Clin Pract* 2015;30(6):760-79. DOI: 10.1177/0884533615606898
16. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 2016;375(24):2369-79.
17. Alverdy J, Gilbert J, DeFazio JR, Sadowsky MJ, Chang EB, Morowitz MJ, et al. Proceedings of the 2013 A.S.P.E.N. Research workshop: the interface between nutrition and the gut microbiome: implications and applications for human health [corrected]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(2):167-78. DOI: 10.1177/0148607113517904
18. Genton L, Cani PD, Schrenzel J. Alterations of gut barrier and gut microbiota in food restriction, food deprivation and protein-energy wasting. *Clin Nutr* 2015;34(3):341-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.10.003
19. Barrett M, Demehri FR, Teitelbaum DH. Intestine, immunity, and parenteral nutrition in an era of preferred enteral feeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(5):496-500. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000208
20. Pierre JF. Gastrointestinal immune and microbiome changes during parenteral nutrition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;312(3):G246-G256. DOI: 10.1152/ajpgi.00321.2016
21. Demehri FR, Barrett M, Teitelbaum DH. Changes to the Intestinal Microbiome With Parenteral Nutrition: Review of a Murine Model and Potential Clinical Implications. *Nutr Clin Pract* 2015;30(6):798-806. DOI: 10.1177/0884533615609904
22. Cahova M, Bratova M, Wohl P. Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease: The Role of the Gut Microbiota. *Nutrients* 2017;9(9):987. DOI: 10.3390/nu9090987
23. Wan X, Bi J, Gao X, Tian F, Wang X, Li N, et al. Partial Enteral Nutrition Preserves Elements of Gut Barrier Function, Including Innate Immunity, Intestinal Alkaline Phosphatase (IAP) Level, and Intestinal Microbiota in Mice. *Nutrients* 2015;7(8):6294-312. DOI: 10.3390/nu7085288
24. Whelan K, Judd PA, Preedy VR, Taylor MA. Enteral feeding: the effect on faecal output, the faecal microflora and SCFA concentrations. *Proc Nutr Soc* 2004;63(1):105-13.
25. Whelan K. Mechanisms and effectiveness of prebiotics in modifying the gastrointestinal microbiota for the management of digestive disorders. *Proc Nutr Soc* 2013;72(3):288-98. DOI: 10.1017/S0029665113001262
26. Koecher KJ, Thomas W, Slavin JL. Healthy subjects experience bowel changes on enteral diets: addition of a fiber blend attenuates stool weight and gut bacteria decreases without changes in gas. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(3):337-43. DOI: 10.1177/0148607113510523
27. Benus R, van der Werf T, Welling GW, Judd PA, Taylor MA, Harmsen HJ, et al. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* and dietary fibre in colonic fermentation in healthy humans. *Br J Nutr* 2010;104:693-700.
28. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. WGO Practice Guideline: Probiotics and prebiotics [Official Spanish translation of the WGO]. Organización Mundial de Gastroenterología 2011; 29 [consultado 10 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-spanish-2011.pdf>
29. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):506-14. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66
30. Health Canada. Guidance Document – The Use of Probiotic Microorganisms in Food 2009. [Acceso online, 10 de febrero de 2018]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/legislation-guidelines/guidance-documents/guidance-document-use-probiotic-microorganisms-food-2009.html>
31. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(8):491-502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75
32. Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One* 2012;7(4):e34938. DOI: 10.1371/journal.pone.0034938
33. Romani-Pérez M, Agusti A, Sanz Y. Innovation in microbiome-based strategies for promoting metabolic health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20(6):484-91. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000419
34. Krezalek MA, Yeh A, Alverdy JC, Morowitz M. Influence of nutrition therapy on the intestinal microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20(2):131-37. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000348
35. Gumber D, Bourgois B, Beghin L, Neuville S, Pernes P, Ben Amor K, et al. Effect of multifibre mixture with prebiotic components on bifidobacteria and stool pH in tube-fed children. *Br J Nutr* 2010;104(10):1514-22. DOI: 10.1017/S0007114510002461
36. Chang SJ, Huang HH. Diarrhea in enterally fed patients: blame the diet? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(5):588-94. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328363bcaf
37. Whelan K. Enteral tube feeding diarrhoea: manipulating the colonic microbiota with probiotics and prebiotics. *Proc Nutr Soc* 2007;66:299-306.
38. Canadian Clinical Practice Guidelines. Enteral Nutrition: Probiotics. 2015 [consultado 10 de febrero de 2018]. Disponible en: http://www.criticalcarenutrition.com/docs/CPGs_2015/6.2_2015.pdf
39. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016;19:262.
40. Lherm T, Monet C, Nougier B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28(6):797-801.
41. Kinross JM, Markar S, Karthikesalingam A, Chow A, Penney N, Silk D, et al. A meta-analysis of probiotic and synbiotic use in elective surgery: does nutrition modulation of the gut microbiome improve clinical outcome? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(2):243-53. DOI: 10.1177/0148607112452306
42. Pan LL, Li J, Shamon M, Bhatia M, Sun J. Recent Advances on Nutrition in Treatment of Acute Pancreatitis. *Front Immunol* 2017;8:762. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00762
43. Besselink MG, van Santvoort HC, Renooy W, de Smet MB, Boermeester MA, Fischer K, et al.; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2009;250:712-9.
44. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2014;100(6):1508-19. DOI: 10.3945/ajcn.114.092551
45. Dermyshe E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, et al. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. *Neonatology* 2017;112(1):9-23. DOI: 10.1159/000454668
46. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: What are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1256-64.
47. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios Ultra-Levura (*Saccharomyces boulardii*): nueva contraindicación de uso en pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos. Diciembre 2017. [Acceso 14 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2017/2017-12-12-Ultra-Levura.pdf>