



## XVII Curso Internacional Inmunonutrición en la Salud y el Bienestar Organizado por la International Society for Immunonutrition (ISIN) Colaboran: Universidad Complutense de Madrid (UCM), Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPP) y Real Academia Nacional De Farmacia (RANF)

**Directora:** Ascensión Marcos

Profesora de Investigación del CSIC, Presidenta de ISIN. Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid.

**Codirector:** Francisco José Sánchez Muniz

Catedrático de Nutrición, Vicesecretario de la RANF, Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid.

**Coordinación:** Sonia Gómez Martínez.

Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid.

**Fechas:** 28 Enero-1 Febrero. **Sede:** Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). C/ José Antonio Novais, 10. Madrid 28040.

### LUNES DÍA 28 ENERO

#### MÓDULO I NUTRICIÓN E INMUNOLOGÍA BÁSICAS

**9.00-9.35. Generalidades de la nutrición como asignatura transversal. Deficiencias frecuentes en la población.**

**Ponente:** Rosa Ortega. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. [rortega@ucm.es](mailto:rortega@ucm.es)

La valoración nutricional de individuos / colectivos es importante en cualquier sociedad que desea mejorar la salud y calidad de vida de la población. La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala la mejora nutricional como una prioridad para prevenir y controlar las enfermedades no transmisibles, obesidad y otras formas de malnutrición que son las principales causas de muerte en sociedades desarrolladas como la nuestra y suponen un elevado coste sanitario y social. En la respuesta inmunitaria están implicados diversos nutrientes, y cualquier aporte insuficiente puede suponer un perjuicio y un mayor riesgo de padecer diversas patologías, altamente prevalentes, en las que la capacidad inmunitaria juega un importante papel. Diversos estudios realizados en muestras representativas de la población española ponen de relieve la existencia de aportes de nutrientes inferiores a los recomendados en un elevado porcentaje de individuos. En

el estudio ENALIA (Encuesta Nacional de Alimentación en población Infantil y Adolescente) (2012-14) se comprobó que la ingesta de vitamina D fue insuficiente en la práctica totalidad de los individuos, e insuficiente la ingesta de vitamina E, folatos y calcio (especialmente en niños de 9 años de edad) y la de iodo y magnesio, especialmente en individuos de 14 años. En el estudio ANIBES (Antropometría, Ingesta y Balance Energético en España) (2013), realizado en 2009 individuos de 7-95 años, se ha determinado que un 95 % de la población tiene ingestas menores del 80 % de las recomendadas para la vitamina D y para folatos. Más del 70 % de los estudiados tienen aportes insuficientes de calcio, magnesio y hierro (en mujeres). Hay un elevado porcentaje de individuos que no cubren las ingestas recomendadas para el zinc (83 %), vitaminas A (60 %), E (80 %) y C (36 %) así como para el selenio (25 %). Entre un 20-30 % tienen aportes insuficientes de vitaminas B1, B2 o B6. Las investigaciones que consideran parámetros bioquímicos ponen de relieve la existencia de deficiencias subclínicas en vitamina D, folatos y hierro en un elevado porcentaje de individuos, y deficiencias en otros nutrientes (zinc, vitaminas A y E) en un porcentaje apreciable de personas.

También se constata una peor situación nutricional, con mayor riesgo de deficiencias en mujeres, fumadores, personas de menor nivel socioeconómico, individuos sedentarios, con sobrepeso/obesidad y con adiposidad

central.

Los estudios mencionados ponen de manifiesto que la ingesta de vitaminas y minerales debe ser mejorada y que es necesaria alguna intervención para lograr un beneficio nutricional con repercusión inmunitaria y en la protección frente a diversas enfermedades.

### **9.35-10.10. La relevancia de los sabores para fomentar la ingesta de dietas saludables: el gusto umami como herramienta**

**Ponente: Ana San Gabriel. Departamento de Comunicaciones Públicas. Grupo de Ciencia. Ajinomoto Corporation. Tokio. Japón. ana\_sangabriel@ajinomoto.com**

El sabor de un alimento es un factor decisivo para fomentar su ingesta. Se sabe que la pérdida de gusto y/o olfato contribuyen a la pérdida de peso y a un estado nutricional pobre e incluso a la anorexia. Con el descubrimiento de los receptores para el gusto amargo, dulce y umami a principios de este siglo, fisiólogos del gusto han determinado que existen 5 gustos principales: dulce, salado, ácido, amargo y umami. En estudios con especies de animales diferentes, desde el orangután hasta los roedores, llegando a los humanos, se ha reafirmado la noción de que nacemos con la respuesta innata de aceptación hacia el dulce, salado y umami y de rechazo ante el amargo y el ácido. Se piensa que cada uno de estos gustos transmite una información fisiológica distinta que nuestro cerebro interpreta bien como beneficiosa o como nociva, mientras que la atracción o el rechazo por ciertos aromas (sabores) es una reacción aprendida desde el útero y la leche materna, la información que le enseña al feto o al recién nacido el tipo de sabores que muy probablemente encontrará después del destete. Esta es nuestra primera exposición a los sabores de los alimentos que con el tiempo serán familiares para el niño y que luego se sumarán otras experiencias acumuladas a lo largo de la vida. El caso del umami, el gusto de la forma iónica del glutamato y la de los ribonucleótidos inosinato y guanilato, es especial porque aumenta la palatabilidad de numerosos alimentos. Científicamente, todavía no se entienden muy bien muchas de las funciones que el glutamato juega en los alimentos, pero el conjunto de esas características como la salivación, el equilibrio de sabores, la interacción con otros gustos, etc., hacen del umami una herramienta que podría fomentar la ingesta de alimentos nutritivos y saludables como las verduras o las proteínas de origen vegetal. Japón ha explotado al máximo estas propiedades del umami debido a que durante muchos años, por constricciones religiosas, su dieta ha sido puramente vegetariana e incluso vegana para ciertos monjes budistas. En esta presentación se resumen los estudios psicofísicos y fisiológicos que desde 1970 han mostrado el rol del gusto umami en la percepción, la salivación, la digestión y la satisfacción que acompaña a los platos succulentos, propiedades todas ellas que permitirían usar el umami estratégicamente con el fin de reducir el consumo de sodio o hacer las verduras más atractivas.

### **10.10-11.20. Sistema inmunitario innato y adquirido**

**Ponente: José Manuel Martín Villa. Departamento de Inmunología, Oftalmología y Otorrinolaringología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. jmmvilla@ucm.es**

En las dos presentaciones se va a realizar un repaso de los componentes esenciales del sistema inmunitario y de cómo interaccionan unos con otros para orquestrar una respuesta eficaz frente a patógenos, objetivo principal del sistema inmunitario.

En la presentación del sistema inmunitario innato, se explican: 1) las características específicas de este tipo de respuesta (herencia de genes en línea germinal, rapidez de la respuesta, ausencia de especificidad y memoria, correcta discriminación entre propio y extraño, etc.), 2) los elementos que forman parte de la misma (macrófagos, células dendríticas, células NK, defensinas, interferones, etc.), y 3) los mecanismos de detección de los patógenos (receptores de transmisión de señales y activación, de fagocitosis, TLRs, etc.). En la presentación del sistema inmunitario adquirido, se explican 1) las características específicas de este tipo de respuesta (especificidad y memoria), 2) los elementos que la constituyen: linfocitos (T, B, anticuerpos), cómo se sintetizan los receptores específicos de antígeno (reordenamiento de genes del TCR y de las inmunoglobulinas), cómo se producen los anticuerpos (versión soluble y de membrana de las inmunoglobulinas, cambio de isotipo, etc.), y 3) los mecanismos de activación de esta respuesta adquirida, recalando especialmente la colaboración necesaria entre todos los elementos del sistema inmunitario (innato y adquirido) para conseguir el objetivo primordial de la respuesta inmune: defendernos de agresiones extrañas, salvaguardando lo propio.

### **11.50-12.25. Hábitos de vida y sistema inmune**

**Ponente: Sonia Gómez Martínez. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. sgomez@ictan.csic.es**

La dieta como conjunto de alimentos tanto líquidos como sólidos, no es la única responsable de la modulación del sistema inmune, sino que es necesario tener en cuenta otros factores que determinan el estilo de vida como son el estrés, horas de sueño, la actividad física, el sedentarismo y el tabaco, como determinantes sobre la salud. De hecho, hoy en día podemos encontrar fácilmente recomendaciones concretas en referencia a la salud y el bienestar para muchos de estos factores, por ejemplo, la abstinencia total del consumo de tabaco para todos los individuos independientemente de su género y edad, y la realización de pautas determinadas de actividad física adaptadas a la edad del individuo. El estrés, generado en las sociedades actuales está colaborando en el aumento de la incidencia de enfermedades asociadas a un estado de inflamación crónica, con su correspondiente efecto sobre la funcionalidad del sistema inmune. De hecho, el estrés provoca un estado de activación en el sistema inmune que

pasa a ser negativo cuando es de tipo crónico. Se ha demostrado también que la disminución de horas de sueño, algo habitual en la sociedad actual, se relaciona tanto con el aumento de infecciones como de enfermedades no infecciosas. Según algunos autores, la falta de sueño genera alteraciones del sistema inmune debido a la activación del eje de estrés y la liberación de cortisol, regulador bien conocido de la actividad inmune, aunque no se puede descartar que exista una relación directa entre el sueño y el sistema inmune, con los conocimientos actuales. Se cree que el sueño estimula la respuesta inmune específica (adaptativa), mientras que la vigilia parece favorecer las respuestas no específicas (inmunidad innata) mediada principalmente por los neutrófilos, monocitos y células asesinas naturales (NK). Por otra parte, la expresión y producción de moléculas como las citoquinas también parecen seguir un patrón circadiano que se puede sincronizar con el sueño y la vigilia. También se ha observado que el ejercicio físico induce cambios en el sistema inmune, tanto en sus componentes como en su funcionalidad. El efecto producido depende no solo del estado inicial del individuo sino del tipo de ejercicio, la intensidad, la frecuencia y la duración del mismo. De hecho, la actividad física realizada de manera regular tiene un efecto estimulador de las defensas del organismo, siendo el ejercicio intenso un inmunosupresor. Hay que tener en cuenta, además, que un estilo de vida sedentario también se asocia a un estado inflamatorio alterado, generalmente relacionado con un aumento del contenido graso del individuo y una depresión del sistema inmune. Asimismo, el consumo de tabaco, ya sea de forma activa o pasiva, parece disminuir las defensas del individuo. Como conclusión, podemos decir que el mantenimiento de unos buenos hábitos de vida, como son el dormir las horas adecuadas, hacer actividad física de manera regular, además de ingerir una dieta equilibrada y suficiente, evitando un estilo de vida sedentario y el tabaco en nuestro día a día, colaboran a conseguir una mejor calidad de vida a corto, medio y largo plazo.

#### **12.25-13.00. Evaluación de marcadores inmunológicos**

**Ponente: Ligia Esperanza Díaz. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. ldiaz@ictan.csic.es**

La velocidad en el avance de las nuevas tecnologías hace que exista una imperiosa necesidad de conocer y ampliar los conocimientos sobre los nuevos métodos y técnicas que se aplican al estudio tanto de diferentes grupos celulares, como de diversos marcadores biológicos solubles que son parte de la respuesta inmunológica. En esta parte del curso se abordan diferentes metodologías aplicadas al estudio de la inmunonutrición para conocer su fundamento y aplicabilidad, destacando la importancia del uso de protocolos normalizados de trabajo, las normas de calidad, de seguridad y de protección. Las diversas técnicas actuales de laboratorio permiten el análisis de numerosos biomarcadores, con una mayor sensibilidad y especificidad, lo que permite la búsqueda de objetivos de

seguimiento con una alta eficacia, con un menor tiempo de análisis, en un mínimo volumen de muestra. Desde la cuantificación y detección de anticuerpos o antígenos específicos mediante interacciones antígeno-anticuerpo, la detección, identificación y cuantificación de células inmunocompetentes, la evaluación de la capacidad fagocítica y microbicida de los fagocitos, pruebas de estimulación linfocítica a mitógenos y a antígenos específicos, así como la cuantificación de la concentración de componentes individuales como parte de la valoración del estado nutricional, hasta la valoración nutricional a través de la dieta, así como el análisis de la composición corporal y el estudio de la actividad física, son todos compartimentos aislados de un todo que es el estudio de la Inmunonutrición. Finalmente, la elección de las diversas metodologías que serán parte de nuestra investigación en esta área, tendrán gran importancia para unos resultados fiables y de alta reproducibilidad. Sin embargo, la incorporación de algunas de estas técnicas resulta de un alto coste, no sólo desde el punto de vista de adquisición de los reactivos, sino también del mantenimiento e infraestructura.

## **MÓDULO II INMUNONUTRICIÓN**

### **15.00-15.45. Nutrigenética. Bases y aplicaciones**

**Ponente: Alfredo Martínez. Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología. Universidad de Navarra. Pamplona. jalfmtz@unav.es**

La obesidad es la principal causa de morbi-mortalidad en todo el mundo. El estado de salud es el resultado de la interacción entre factores ambientales y las características genéticas del sujeto. La nutrición personalizada se basa en el concepto de que los nutrientes pueden regular de manera diferente las funciones genéticas que varían entre individuos. Así, la nutrición personalizada depende tanto de las características genéticas y fenotípicas de cada persona como de sus gustos, aversiones o reacciones adversas a la comida, como intolerancias o alergias. El perfil genético tiene impacto sobre las funciones del organismo al influir en los procesos de absorción, metabolismo, excreción y lugares de acción.

La disponibilidad de los modernos enfoques «ómicos» y la descripción de nuevos biomarcadores basados en datos genómicos, además del conocimiento de la información genotípica, están promoviendo el desarrollo de aplicaciones nutrigenéticas. La genómica nutricional engloba la nutrición personalizada, mediante la detección de biomarcadores adecuados o en relación con los resultados dietéticos, o bien, caracterizar las necesidades de cada individuo. La aparición de variantes genéticas o SNPs, las cuales consisten en el reemplazo de una única base nitrogenada de un nucleótido del ADN, pueden afectar a la expresión genética alterando las necesidades nutricionales y el metabolismo de los nutrientes. Los SNPs de genes candidatos pueden interactuar con los micronutrientes y macronutrientes aportados por la ingesta dietética. Sin embargo, las diferencias interindividuales en la predisposición a la enfermedad y la utilización de

nutrientes dependen no solo de la secuencia del ADN (por ejemplo SNPs), sino también de factores epigenéticos que influyen en la expresión de los genes, como son la metilación del ADN, las modificaciones covalentes de las histonas, el doblamiento de la cromatina y las acciones regulatorias del miARN. Al menos se han relacionado 100 genes con la obesidad y el metabolismo energético.

Las aplicaciones de la nutrigenética, basadas en la mayor o menor susceptibilidad de los pacientes para desarrollar obesidad o sufrir características del síndrome metabólico, constituyen un potencial instrumento terapéutico que puede facilitar al asesoramiento dietético en la atención primaria y en la prevención de la enfermedad de la población general. Se debe mejorar la interpretación de los análisis genéticos y la asecuribilidad de los gastos del consejo personalizado para aumentar el uso de las herramientas nutrigenéticas en la nutrición de precisión, siempre teniendo en cuenta el historial médico.

#### **15.45-16.30. Interacción entre la nutrición y el sistema inmunitario**

**Ponente: Ascensión Marcos. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. amarcos@ictan.csic.es**

La Inmunonutrición o la interacción entre la nutrición y la inmunidad, es un área de conocimiento relativamente novedosa, además de ser una materia emergente y transversal que ayuda en la evaluación de cambios metabólicos y en la prevención de diversas patologías y sus consecuencias, por lo que en la actualidad existe un gran interés por estudiarla y desgranar su papel en campos como la preservación de la salud, mediación en la inflamación y en patologías como la oncología. Con el fin de mantener un buen estado de salud, el cuerpo humano desarrolla una serie de sistemas de defensa naturales pero muy complejos para protegerse de patógenos y factores ambientales nocivos que intentan invadir el organismo. Se ha denominado Inmunonutrición como las 4 “fes” por su interacción con la inmunidad, la infección, la inflamación y los procesos de daño tisular (en inglés, *injury*). Así es de todos conocidos, que existe multitud de agentes extraños que pueden atacar el organismo, como son microorganismos (bacterias, virus, parásitos) que podrían producir una infección; los alérgenos, por su parte, que se encuentran en los alimentos y determinadas sustancias del medio ambiente, pueden dar lugar a alergias de mayor o menor entidad, aunque en algunos casos, incluso pueden aumentar los índices de morbi-mortalidad. Por otro lado, somos conscientes de que cualquier situación de malnutrición, bien por defecto o por exceso, puede ocasionar una alteración importante del sistema inmunitario, como tiene lugar en el caso de las patologías relacionadas con los trastornos alimentarios o directamente con la obesidad. En este último aspecto, partiendo del conocimiento de que la obesidad viene definida como una inflamación de bajo grado, existe evidencia científica sobre el desarrollo de otros procesos inflamatorios, íntimamente relacionados con el sobrepeso y la obesidad,

como son las enfermedades cardiovasculares, alteraciones autoinmunes, y trastornos neurológicos, además de determinados tumores. Además, otros factores como la actividad física, el balance neuroendocrino, y en particular, las situaciones de estrés pueden ocasionar daño tisular (*injury*) que afectan la interacción nutrición-inmunidad en diversas patologías.

Asimismo, un papel importante en todo ello es el que adquiere la genética, y hasta qué punto el estilo de vida puede llevar a cambios en el metabolismo, solapando en ciertos aspectos lo que podría estar programado por los propios genes del individuo. Por último y no menos importante, sino en un contexto más novedoso aún, empieza a haber una gran expectativa sobre el papel que la microbiota puede jugar interaccionando con la genética, la nutrición y el sistema inmunitario, algo que hace dos décadas no se preveía su impacto en la salud y en la actualidad está generando una gran profusión de estudios de investigación. Vemos cómo diversas materias pueden aunarse y confluir en el estudio de la Inmunonutrición para desarrollar un mayor conocimiento y beneficiarnos así de posibles nuevas intervenciones y terapias que promuevan un mejor estado de salud.

#### **16.30-17.15. Probióticos y sistema inmunitario. Mecanismos de actuación**

**Ponente: Gabriela Perdígón. Universidad de Tucumán. CONICET-Cerela. Tucumán. Argentina. gabrielaperdigon@yahoo.com.ar**

El tracto gastrointestinal es un ecosistema microbiológicamente activo, donde la microbiota intestinal tiene funciones que son claves para promover la maduración del sistema inmunitario, que está en continuo diálogo con las células del sistema inmune mucoso manteniendo mecanismos de activación/regulación. Hay bacterias que ingresan por vía oral y pueden formar parte de los alimentos (yogur, leches cultivadas, quesos, y otros alimentos no lácteos), que actúan de manera beneficiosa sobre el huésped. Estos microorganismos se denominan probióticos, con gran relevancia en los últimos tiempos, lo que ha llevado a analizar su efecto en el huésped sano y en grupos de riesgo. Los microorganismos probióticos, que ingresan al organismo, pueden influenciar el comportamiento del Sistema Inmune Mucoso y Sistémico por medio de señales que comienzan desde la célula epitelial intestinal (CEI), activando las células inmunes asociadas al intestino. La naturaleza del diálogo entre las células inmunes para generar una respuesta sistémica no es totalmente conocida, pero es irrefutable el hecho de que las bacterias probióticas, administradas oralmente, modulan la actividad inmune de la mucosa intestinal y la inmunidad sistémica mediante la red de señales mediadas por citoquinas que son los mensajeros biológicos de la inmunidad. En estudios empleando al ratón como modelo experimental demostramos, por microscopía electrónica de transmisión, que los lactobacilos probióticos pueden interactuar con la célula epitelial intestinal (CEI). La interacción de probióticos con CEI activa la respuesta produciendo citoquinas (IL-6, IL-10 y TGF- $\beta$ ) en niveles

superiores a los inducidos por la microbiota comensal. Las bacterias probióticas o leches fermentadas con estos microorganismos aumentan el número de células caliciformes y células de Paneth con producción de mucus y sustancias antimicrobianas, respectivamente. En la lámina propia del intestino se incrementan el número de células IgA+ y la población T CD4+ y CD8+, con la consecuente producción de citoquinas, la expresión de receptores de superficie como los receptores TLR, la actividad microbicida en células distantes de intestino como macrófagos peritoneales y esplénicos. Todo ello da lugar a la protección frente a patógenos y la inducción de un aumento del ciclo de células secretoras de IgA a nivel de bronquios y glándula mamaria. También influyen la celularidad del timo, siendo su principal mecanismo de acción favorecer la liberación de proteínas reguladoras modulando los factores transcripcionales de activación y manteniendo la homeostasis intestinal. Esta evidencia ha llevado a la búsqueda de adyuvantes orales que favorezcan la respuesta inmune sistémica y de mucosas, poniendo énfasis en los probióticos. Si bien se ha avanzado mucho en el conocimiento de cómo estas bacterias estimulan el sistema inmune, su empleo en la prevención de enfermedades está limitado sólo a aquellos casos en los que se ha probado su efecto en personas en estudios aleatorizados y doble ciego. La actividad inmunomoduladora de estos microorganismos es todavía motivo de controversia, sobre todo en desnutrición, donde existe un gran deterioro de la barrera intestinal y donde la administración de bacterias viables podría constituir un factor de riesgo para la translocación bacteriana. De ahí que, en el momento actual se siga validando el empleo de paredes celulares de microorganismos probióticos como adyuvante oral para grupos de riesgo. Los estudios sobre mecanismos de acción constituyen el soporte científico de su inocuidad, para su validación en clínica y el empleo de probióticos en humanos.

#### **17.15-18.00. Prebióticos: estructura y funcionalidad**

**Ponente: Alfonso Clemente. Estación Experimental del Zaidín (EEZ). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Granada.**  
[alfonso.clemente@eez.csic.es](mailto:alfonso.clemente@eez.csic.es)

La disponibilidad de nutrientes ejerce un papel regulador fundamental sobre la composición y metabolismo bacteriano del tracto gastrointestinal. En este sentido, existe un interés creciente por parte de la comunidad científica en la identificación de ingredientes funcionales resistentes al proceso digestivo con capacidad de modular la microbiota intestinal. Un mecanismo clave por el cual se considera que los prebióticos ejercen beneficios para la salud humana es la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), tales como acetato, propionato y butirato, consecuencia del proceso fermentativo de la microbiota intestinal, el cual ocurre principalmente en el colon y bajo condiciones anaeróbicas. Estos SCFA presentan actividad antimicrobiana, reducen el pH intestinal y excluyen a bacterias potencialmente patógenas, ejerciendo un papel modulador en numerosas

actividades metabólicas e inmunológicas del organismo. Los prebióticos más estudiados son los oligosacáridos presentes en la leche materna (HMO), los fructanos, los galacto-oligosacáridos (GOS) y la lactulosa, avalándose sus propiedades beneficiosas mediante estudios de intervención en humanos. En general, los prebióticos constituyen mezclas complejas de carbohidratos que difieren en la identidad de sus unidades monoméricas, el grado de polimerización y tipo de enlace. En estudios preclínicos y clínicos llevados a cabo con carbohidratos prebióticos se ha demostrado su papel en la mejora de la función intestinal, favoreciendo la resistencia a la colonización por patógenos, mejorando la integridad de la mucosa epitelial y la absorción mineral; incluso recientemente, se ha demostrado que pueden presentar propiedades anticancerígenas y moduladoras del sistema inmune.

### **MARTES DÍA 29 ENERO**

#### **MÓDULO III INMUNONUTRICIÓN Y PATOLOGÍAS**

##### **9.00-9.45. Desnutrición y acción del timo**

**Ponente: Wilson Savino. Instituto Oswaldo Cruz. Miembro titular de la Academia Brasileña de Ciencias. Brasil. [savino.w@gmail.com](mailto:savino.w@gmail.com)**

El timo, glándula donde se desarrollan los linfocitos T, es una diana de la malnutrición secundaria a la deficiencia proteico-calórica. Se desencadena una atrofia tímica grave, como resultado de una apoptosis masiva de timocitos (que afecta especialmente a la subpoblación de células CD4+CD8+ inmaduras) y una disminución de la proliferación celular. El microambiente del timo (el compartimento no linfóide que dirige el desarrollo de células T dentro del timo) también se ve afectado por la malnutrición: se han observado cambios morfológicos en las células epiteliales del timo, junto con un descenso de la producción de hormonas tímicas y un aumento del contenido intraglandular de proteínas extracelulares. También se pueden observar cambios profundos en el timo en casos de deficiencias de vitaminas y elementos traza. El timo también experimenta cambios en el transcurso de enfermedades infecciosas agudas, incluyendo atrofia grave, principalmente debida a la depleción de células CD4+CD8+, menor proliferación de timocitos, densificación de la red epitelial y aumento de los contenidos de la matriz extracelular, con las consiguientes alteraciones en la migración y exportación de los timocitos. Es importante destacar que, en individuos desnutridos que sufren una infección aguda, los cambios en el timo son aún más graves. En conclusión, el timo es diana de varias condiciones de malnutrición así como de infecciones agudas. Estos cambios están relacionados con una respuesta inmune periférica afectada, observada tanto en individuos malnutridos como con infecciones. Por ello, las estrategias que inducen el reabastecimiento del timo deberían ser consideradas como adyuvantes terapéuticos para mejorar la inmunidad en casos de malnutrición y/o enfermedades infecciosas agudas.

### **9.45-10.30. Un ejemplo claro de la malnutrición en el mundo: Trastornos alimentarios**

**Ponente: Esther Nova. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. enova@ictan.csic.es**

Es un hecho conocido que el sistema inmune, al igual que todos los sistemas y órganos corporales de las pacientes con anorexia nerviosa sufre adaptaciones a sus bajas ingestas. La leucopenia es un hallazgo frecuente en anorexia nerviosa restrictiva y más aún la linfocitosis relativa, un aumento del porcentaje de linfocitos sin alteración del número total de linfocitos respecto a los valores normales. Los resultados descritos en diversos estudios muestran valores normales de linfocitos B y no son del todo coincidentes para los linfocitos T que o bien son normales o más bajos que en controles sanas. En el estudio de seguimiento de pacientes con anorexia nerviosa ANABEL, llevado a cabo en el hospital Niño Jesús de Madrid, han participado 40 pacientes con AN restrictiva (ANR), 9 pacientes con AN purgo-bulímica (ANP) y 17 pacientes con diagnóstico de TCANE, todas en su primer episodio. La población de estudio, de forma global, muestra linfocitosis relativa, y aunque por grupos es significativa solamente en el grupo ANR, se asocia en modelos de regresión con el grado de malnutrición de las pacientes independientemente del subtipo diagnóstico.

Respecto al análisis de la distribución y recuento de linfocitos, se encontró de forma global un aumento del porcentaje de CD4+ respecto a controles sanas, que afecta en particular al porcentaje de CD4+ naïve, y un descenso del porcentaje de CD8+, que afecta en particular a los CD8+ memoria. El comportamiento es similar entre los distintos grupos diagnósticos. En cuanto a los valores absolutos de linfocitos circulantes, destaca de forma global un descenso del número de linfocitos CD8+, que afecta exclusivamente a los CD8+memoria, y también un descenso muy significativo de células NK. Hay que destacar por tanto normalidad en todos los grupos en el número de linfocitos T CD4+ y linfocitos B. Los análisis de regresión realizados pusieron de manifiesto que la pérdida de peso (Z-score IMC), independientemente del subtipo diagnóstico, es el factor más relacionado con la linfocitosis relativa y con la prioridad de mantener el número de linfocitos T CD4, a través de una producción aumentada de linfocitos T naïve. La leptina en plasma tiene un papel clave como mediador de este efecto, ya que la asociación negativa con el porcentaje de linfocitos es muy significativa. Los niveles de citoquinas y adipoquinas en plasma en pacientes con TCA se han encontrado alterados en casi todos los estudios publicados. Las alteraciones descritas, de diversa índole, comprenden: 1) valores elevados de citoquinas proinflamatorias en plasma de pacientes con AN, 2) valores elevados de citoquinas proinflamatorias en cultivos no estimulados, 3) disminución en la producción de citoquinas proinflamatorias en la respuesta in vitro frente a mitógenos, 3) disminución de los niveles de leptina en

plasma, 4) aumento de los niveles de adiponectina, 5) alteración en el acoplamiento temporal de producción de cortisol y leptina. La explicación que se acepta sobre estos hallazgos es que las células inmunológicas tienen una estimulación aumentada en situación basal y no son capaces de responder adecuadamente a un estímulo adicional, como el que supone un mitógeno o en su caso una infección por patógeno. La alteración en los mecanismos de retroregulación de cortisol sobre citoquinas impedirían la respuesta normal de fase aguda y explicaría la dificultad de las pacientes para desarrollar las respuestas de infección con sus síntomas típicos, como la fiebre. Leptina y adiponectina son moléculas secretadas mayoritariamente en tejido adiposo. La primera está implicada en control de peso y balance energético, entre otras funciones, y la segunda en control de peso y sensibilidad a la insulina. La leptina aumenta de forma aguda en respuesta a infección por patógeno y es capaz de potenciar la respuesta inflamatoria, mientras la adiponectina ejerce una regulación negativa de funciones inmunes. Para ambas adipoquinas se ha sugerido un papel como mediadoras de la alteración en la producción de citoquinas proinflamatorias en AN. En nuestro estudio, el análisis global de las adipoquinas sin distinguir entre grupos diagnósticos, mostró valores iniciales de leptina disminuidos frente a controles y valores de adiponectina elevados, que se elevan aún más al mes de tratamiento, coincidiendo con resultados observados anteriormente en otros trabajos publicados. La realimentación tiende posteriormente a normalizar los valores de adipoquinas, aunque sin llegar a los valores controles. No hay grandes cambios en subpoblaciones linfocitarias a los 6 y 12 meses de tratamiento en comparación con los valores de las pacientes cuando ya han estado un mes en realimentación y tratamiento. También hemos analizado los valores de parámetros inmunológicos en pacientes con AN que al año de seguimiento siguen en remisión y aquellas que están en recaída, juzgándolo tanto por recuperación antropométrica como por puntuación de test psicológicos, uso de medicación y recuperación de los ciclos menstruales. Obtuvimos que diversos biomarcadores como leptina, cortisol, linfocitos CD4+ (%), entre otros, muestran un patrón de evolución distinto en pacientes que tienen buena y pobre respuesta al tratamiento, respectivamente, y por tanto podrían constituir biomarcadores de elección para ayudar a discriminar pacientes que necesitan adaptaciones del protocolo de intervención. Los estudios que hemos llevado a cabo en pacientes con anorexia y bulimia nerviosa han puesto de manifiesto que el periodo que transcurre desde el comienzo de la enfermedad hasta su diagnóstico, así como hasta la puesta en marcha de un tratamiento adecuado, son determinantes del nivel de comorbilidad psiquiátrica y la evolución. Con posterioridad al análisis de los datos obtenido en nuestro estudio, trataremos de indagar en las conexiones que relacionan neurotransmisores y hormonas del control del apetito y el balance energético con la situación inmunológica y por otro lado, con la evolución de los indicadores de estado psicológico a lo largo del

tratamiento en este grupo de pacientes que comparten el hecho de estar en su primer episodio. Agradecimientos: Este proyecto, dirigido por la Dra. Montserrat Graell, Jefe de Psiquiatría Infantil del Hospital Niño Jesús de Madrid, se ha llevado a cabo con la ayuda del Ministerio de Sanidad (FIS PI08/1832) y la Fundación Alicia Koplowitz.

### **10.30-11.15. Obesidad e inflamación**

**Ponente: Sonia Gómez-Martínez. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. [sgomez@ictan.csic.es](mailto:sgomez@ictan.csic.es)**

El estilo de vida de las sociedades actuales, en el que se ha disminuido la actividad física y se ha aumentado el tiempo de actividades sedentarias, junto al consumo de dietas desequilibradas en las cuales se ingiere gran cantidad de alimentos de gran densidad energética, ha influido en el aumento de la incidencia de obesidad en todo el mundo y en todas las etapas etarias. Esta situación ha provocado un aumento en el riesgo a sufrir determinadas patologías asociadas a la obesidad como son la diabetes, el cáncer y las alteraciones cardiovasculares. Es aceptado por todos, que el exceso de tejido adiposo incide negativamente en el metabolismo del individuo, ya que promueve una liberación hormonal alterada, lo que incide negativamente sobre distintos sistemas como son el inmunitario e incluso el nervioso. Por otra parte, se ha observado además que la obesidad se asocia por sí misma a un mayor riesgo a padecer infecciones, reacciones alérgicas y a una respuesta disminuida a las vacunas, a la vez que se relaciona con un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que se ve reflejado en el aumento de algunos biomarcadores, como la proteína C-reactiva, los factores de complemento C3 y C4 y la concentración de citoquinas pro-inflamatorias (ejem: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6). En las últimas décadas incluso se ha comprobado que existe una disbiosis que marca el desequilibrio de las bacterias que conforman la microbiota en la obesidad y que esta puede interactuar con los biomarcadores inmunológicos, endocrinos y neurológicos más clásicos utilizados para detectar situaciones de malnutrición, como es el caso de la obesidad, que en muchas ocasiones viene acompañada de un déficit generalizado de micronutrientes. Para terminar nos gustaría indicar que en la actualidad se está valorando cómo los estilos de vida pueden llegar a contrarrestar la predisposición genética a la obesidad, a pesar de ser esta un factor muy importante a tener en cuenta en el desarrollo de la misma.

### **11.30-12.15 Dietas de exclusión en el síndrome del intestino irritable**

**Ponente: Francesc Casellas. Unidad de Atención Crohn-Colitis (UACC). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. [fcasellas@vhebron.net](mailto:fcasellas@vhebron.net)**

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo caracterizado por dolor abdominal relacionado con un cambio en la frecuencia o la consistencia de las deposiciones. Su importancia radica en su elevada prevalencia, su impacto en la calidad de vida de

los pacientes y la inexistencia de un tratamiento curativo. La etiopatogenia del SII no está bien establecida, pero se han implicado diferentes factores como la microbiota intestinal, la motilidad intestinal, la sensibilidad visceral, los neurotransmisores reguladores del sistema nervioso entérico, las intolerancias alimentarias, etc. La mayoría de pacientes consideran que sus síntomas de SII son provocados por algún alimento, lo que motiva que muchos de ellos asocien la ingestión de algunos alimentos con la aparición de síntomas como la distensión o el dolor abdominales. Como consecuencia de ello más de la mitad de los pacientes con SII restringen el consumo de algunos tipos de alimentos. Cada vez es más extendida la práctica de exclusiones alimentarias, algunas muy drásticas, puesto que afectan incluso alimentos básicos. La exclusión de oligosacáridos, monosacáridos y polioles fermentables, lo que se denomina FODMAP (por sus siglas en inglés), está muy extendida entre los pacientes con SII puesto que los FODMAP en la luz del colon son hidrolizados produciendo gas. Parece que una dieta baja en FODMAP se relaciona con una mejoría significativa del dolor, la distensión y la frecuencia de la defecación. Hasta casi un 5 % de pacientes con SII pueden tener una enfermedad celíaca de base, por lo que en los pacientes con SII y diarrea se recomienda excluir la enfermedad celíaca y valorar la exclusión controlada del gluten. La malabsorción de lactosa no es más frecuente en el SII que en la población general, pero muchos de estos pacientes atribuyen sus síntomas al consumo de lácteos. En este caso se recomienda su exclusión y su posterior reintroducción hasta los niveles que no produzcan síntomas.

### **12.15-13.00. Dieta sin gluten en pacientes celíacos**

**Ponente: Isabel Polanco Allué. Gastroenterología y Nutrición pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. [ipolanco@telefonica.net](mailto:ipolanco@telefonica.net)**

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico de base inmunológica, causado por la ingesta de gluten y otras proteínas afines que afecta a individuos genéticamente susceptibles. A pesar de los avances en su conocimiento y el desarrollo y perfeccionamiento de las pruebas serológicas, la EC sigue siendo una entidad infradiagnosticada. Ello obedece en gran medida al carácter sistémico de la enfermedad, con afectación de múltiples órganos y sistemas, y a la falta de especificidad de sus manifestaciones clínicas. Las características clínicas de la enfermedad difieren considerablemente en función de la edad de presentación. Los síntomas digestivos y el retraso del crecimiento son frecuentes en población pediátrica diagnosticada dentro de los primeros años de vida. En fases más avanzadas, el desarrollo de la enfermedad en la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales. La presentación clínica de la EC en el adulto es heterogénea y depende, entre otros factores, de la longitud del intestino afectado y de la intensidad de las lesiones histológicas. La presencia de anticuerpos circulantes específicos, cuando el paciente esté consumiendo gluten, y su desaparición tras suprimirlo de la dieta es un dato biológico que apoya el diagnóstico, pero

no un criterio diagnóstico suficiente per se. Salvo en pacientes pediátricos muy concretos, el diagnóstico requiere una biopsia duodenal que muestre los hallazgos clásicamente descritos para la EC: aumento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades, así como una respuesta clínica y humoral favorable a la retirada del gluten de la dieta. Una dieta estricta, basada en alimentos frescos, lo menos procesados posible, que en su origen no contienen gluten, como son: carnes, pescados, huevos, leche y derivados, frutas, verduras y hortalizas, legumbres y los cereales que no tienen gluten (maíz, arroz, mijo y sorgo), combinándolos entre sí de forma variada y equilibrada, conduce a la desaparición de los síntomas, normalización de las pruebas serológicas y resolución de las lesiones histológicas en la gran mayoría de los pacientes. Además, esta dieta por tiempo indefinido previene las complicaciones y reduce la morbi-mortalidad a largo plazo. Si la dieta es variada y equilibrada, no tienen por qué conllevar carencias nutricionales. Sin embargo, al eliminar el gluten de la dieta, se dejan de consumir algunos productos que son ricos en fibra. Por este motivo la dieta sin gluten es normalmente baja en fibra vegetal o residuos y con frecuencia comporta una alteración del ritmo intestinal con tendencia al estreñimiento, tanto en la población infantil como en la adulta. Subsancarlo es sencillo con un mayor consumo de legumbres, hortalizas y frutas. Los productos manufacturados como salsas, caldos preparados, helados, embutidos, golosinas, postres, etc., aunque en origen partan de ingredientes sin gluten, siempre tienen riesgo, ya que en su proceso de fabricación se puede producir una contaminación accidental con otros ingredientes que contienen gluten, al compartir las líneas de producción, de embalaje, etc. Es preciso realizar un seguimiento clínico de los pacientes, con el objetivo de vigilar y valorar su evolución de los síntomas y cumplimiento de la dieta y controlar el crecimiento en los niños. En aquellos pacientes que continúan con síntomas o presentan recidivas a pesar del régimen sin gluten, es obligado llevar a cabo una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de gluten en la dieta o de transgresiones mínimas. Ambas situaciones explican la mayoría de los casos que persisten sintomáticos, mantienen títulos elevados de autoanticuerpos y/o tienen lesión duodenal persistente.

#### **15.00-15.45. Inflamación en las enfermedades crónicas degenerativas: cuidados de enfermería en pacientes con soporte de nutrición parenteral domiciliaria (NPD)**

**Ponente: Rosa Ana Asbaugh. Servicio de Enfermería. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. rashbaughe@gmail.com**

La Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) es una modalidad de soporte nutricional que permite la administración de las soluciones de nutrición parenteral en el propio domicilio del paciente. Desde su aparición, este tratamiento ha permitido mantener con vida a pacientes con fallo intestinal, sin el cual habrían fallecido. La NPD fue desarrollada en EEUU a finales de los años 60, siendo difundida a Europa a finales de los 70. En España, aunque

la NPD se viene utilizando desde 1985, los primeros datos generales de esta actividad surgen tras la creación del grupo NADYA de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) en el año 1992. Desde entonces y gracias a la desinteresada colaboración de los miembros de las Unidades Clínicas responsables de estos enfermos, se han podido publicar datos anuales de la frecuencia de uso, indicaciones, complicaciones y otros aspectos de la NPD

Ideas claves:

- La nutrición parenteral es una forma de soporte nutricional que consiste en la administración intravenosa de nutrientes.

- Está indicada, sobre todo, cuando el tracto digestivo no es funcional o cuando éste no es suficiente para cumplir requerimientos metabólicos del paciente.

- Pese a ser beneficiosa en la mayoría de las ocasiones, en algunos pacientes aporta más riesgos que beneficios, por lo que estaría contraindicada.

- Es muy importante seleccionar adecuadamente en la práctica clínica los sujetos que pueden beneficiarse de esta modalidad de apoyo nutricional.

- Puede ser central, si se infunde a través de un acceso venoso central, o periférica, si se infunde a través de un acceso venoso periférico.

- La administración por una vía venosa central es la forma preferida para la nutrición parenteral, ya que permite osmolaridades elevadas, sin riesgo de flebitis del acceso.

- Presenta numerosas aplicaciones en diversas situaciones patológicas.

- Los pacientes con nutrición parenteral requieren un seguimiento estrecho para ajustar la composición y volumen de la misma en función de la evolución de la enfermedad subyacente y descartar complicaciones asociadas.

- En los casos en los que el tracto gastrointestinal no sea suficiente para abarcar las necesidades calórico-proteicas del paciente, se podría utilizar una nutrición parenteral complementaria.

#### **15.45-16.30. Papel de los flavanoles del cacao en la diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas**

**Ponente: M. Ángeles Martín. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. amartina@ictan.csic.es**

En las últimas décadas, la prevalencia global de la diabetes ha alcanzado proporciones epidémicas convirtiéndose en un problema sanitario de gran envergadura, debido fundamentalmente a la gran importancia de sus complicaciones asociadas. El aumento patológico de los niveles de glucosa en sangre que caracteriza a esta enfermedad provoca un grave daño oxidativo en numerosos órganos y tejidos, destacando su impacto altamente negativo sobre el sistema vascular. De hecho, desde hace unos años, la diabetes aparece en la lista



de las 10 principales causas de muerte como consecuencia de las complicaciones cardiovasculares que la acompañan.

En este sentido, la intervención nutricional sigue siendo la aproximación más eficaz para prevenir o frenar el progreso de la diabetes y sus complicaciones al menor coste. En particular, determinados antioxidantes naturales de la dieta, como los polifenoles, han demostrado numerosos efectos beneficiosos frente a diversos factores de riesgo cardiovascular ligados a la obesidad y al síndrome metabólico que acompañan frecuentemente a esta patología. Este es el caso de los flavanoles del cacao que por sus reconocidos efectos antioxidantes, antiinflamatorios y anti diabéticos son capaces de retardar la progresión del daño por estrés oxidativo en la diabetes. Igualmente, los resultados más recientes parecen sugerir que estos compuestos bioactivos de la dieta pueden ayudar a prevenir las alteraciones vasculares que ocurren en la situación pre-diabética y diabética y por tanto retrasar la aparición de las importantes complicaciones asociadas a esta enfermedad.

#### **16.30-17.15. Polifenoles y sistema inmunitario**

**Ponente: Francisco José Pérez-Cano. Departamento de Bioquímica y Fisiología. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona. franciscoperez@ub.edu**

Los flavonoides son productos del metabolismo secundario de las plantas que se ingieren con una dieta rica en frutas, verduras, té, cacao y vino. Además de los conocidos efectos antioxidantes y antiinflamatorios, los flavonoides poseen una importante acción inmunorreguladora. Actúan tanto en la respuesta inmunitaria innata, modulando la acción de NK, macrófagos y mastocitos, como en la respuesta inmunitaria adquirida, desde la presentación antigénica hasta la formación de los linfocitos efectores y la secreción de citoquinas y anticuerpos. Además, los flavonoides también interactúan con la microbiota intestinal. Existen numerosas evidencias de sus efectos y mecanismos de acción obtenidos de estudios in vitro y preclínicos. Sin embargo, las evidencias de los efectos inmunomoduladores de los flavonoides en humanos son escasas y por ello, se necesitan más estudios observacionales en poblaciones de riesgo, así como estudios de intervención nutricional.

#### **17.15-18.00. Vitamina D y diabetes tipo 2**

**Ponente: Roxana Valdés-Ramos. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. México. roxana\_valdes\_ramos@hotmail.com**

La pre-vitamina D es sintetizada en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol por exposición a la luz UV, siendo transportada por su proteína fijadora y convertida en 25-hidroxivitamina D, principalmente en el hígado, aunque tanto el intestino y los riñones también la pueden convertir. Durante muchos años, se pensaba que la exposición al sol, en los países con cantidades adecuadas de luz solar, era suficiente para garantizar la conversión de la vitamina D. Sin embargo, actualmente se sabe que hay muchas

personas, tanto en países con luz solar como en los que no la tienen en grandes cantidades, cursan con deficiencias subclínicas de vitamina D, que pueden estar causando efectos en sistemas distintos al óseo. Se sabe que la vitamina D regula la homeostasis de calcio y fósforo; actúa en la diferenciación y proliferación celular, además de la función de la glándula paratiroides. Prácticamente todas las células del organismo presentan receptores de vitamina D, aunque su función más conocida es en relación a la salud ósea, interviniendo en la mineralización. En el sistema inmunitario, la vitamina D promueve la activación de las células Th1 para la inmunidad innata y las células Th2 para la producción de citoquinas antiinflamatorias y la supresión de linfocitos B. La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) ha sido considerada la pandemia del siglo XXI, ya que según la OMS, en 2016 había más de 422 millones de personas con diabetes tipo 2 en el mundo. Un número importante de pacientes con DMT2 no controlan adecuadamente sus concentraciones de glucosa, por lo que tienen la posibilidad de desarrollar complicaciones, las cuales están relacionadas tanto con el proceso inflamatorio como con la generación de estrés oxidantes, que ocasionan daños a nivel del endotelio vascular. La vitamina D está involucrada en la homeostasis del metabolismo de la glucosa, tanto a nivel de la producción de insulina, como en la expresión de los receptores de la misma y por ende en la utilización de la glucosa.

Se ha observado que la suplementación con vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 modifica la producción de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias, mejorando el metabolismo de la glucosa.

#### **MIÉRCOLES DÍA 30 ENERO**

#### **9.00-9.45. Avances científicos sobre el papel de la grasa láctea en la alimentación**

**Ponente: Javier Fontecha. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. j.fontecha@csic.es**

Entre los alimentos disponibles en una dieta mediterránea, es conocido que los lácteos incorporan un excelente balance entre los constituyentes mayoritarios (proteínas, grasa, carbohidratos, minerales, vitaminas, etc.) y el contenido en calorías. Por ello, en general, hay consenso entre la comunidad científica en cuanto a la importancia de los lácteos en la nutrición, en el marco de una dieta variada y equilibrada. No obstante, este consenso no se mantiene al considerar la grasa láctea, por su elevado contenido en ácidos grasos saturados. Sin embargo, aunque la ingesta de lácteos completos (con toda la grasa) se ha asociado negativamente con niveles más elevados de LDL colesterol, igualmente se asocia de forma positiva con aumentos en los niveles de HDL colesterol. Por ello, estudios recientes de meta-análisis de ensayos clínicos, no han confirmado que el consumo de productos lácteos enteros aumente el riesgo cardiovascular, en adolescentes o adultos sanos.

### 9.45-10.30. Ácidos grasos poliinsaturados omega 3

**Ponente: Philip Calder. Unidad Académica de Desarrollo Humano y Salud. Facultad de Medicina. Universidad de Southampton. Reino Unido. P.C.Calder@soton.ac.uk**

La inflamación es una condición que contribuye al desarrollo de enfermedades en el ser humano. Implica multitudes de diversos tipos de células, mediadores químicos e interacciones. Los ácidos grasos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) son ácidos grasos omega-3 (n-3) que se encuentran en el pescado graso y en suplementos de aceite de pescado. Estos ácidos grasos son capaces de inhibir parcialmente un gran número de aspectos de la inflamación, incluyendo la quimiotaxis leucocitaria, la expresión de moléculas de adhesión y las interacciones de adhesión endotelial de los leucocitos, la producción de eicosanoides como las prostaglandinas y los leucotrienos procedentes de los ácidos grasos omega 6 (ácido araquidónico) y la producción de citoquinas de inflamación. Además, los EPA dan lugar a un aumento de eicosanoids que a menudo tienen una menor potencia biológica que los producidos a partir del ácido araquidónico. Los EPA y DHA aumentan el sistema antiinflamatorio, mediante mediadores que resuelven la inflamación, denominados resolvinas, protectinas y maresinas. Los mecanismos mediante los cuales se producen acciones antiinflamatorias de los ácidos grasos n-3 de origen marino incluyen la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos de las membranas celulares alteradas, la interrupción de las balsas lipídicas, la inhibición de la activación proinflamatoria del factor de transcripción nuclear kappa B, reduciendo así la expresión de los genes inflamatorios, la activación del receptor activado proliferador de peroxisomas del factor de transcripción antiinflamatorio y la unión al receptor GPR120 ligado a la proteína G. Estos mecanismos están interrelacionados, aunque todavía no se conocen en toda su extensión y necesitan más investigación. Los experimentos en animales demuestran beneficios de los ácidos grasos omega 3 marinos en un gran número de modelos animales en condiciones inflamatorias. Los ensayos en humanos demuestran también beneficios de los ácidos grasos omega 3 por vía oral en algunas patologías inflamatorias. Actualmente hay un gran interés en conocer si estos efectos de los ácidos grasos omega 3 de origen marino pueden ser de utilidad para controlar la inflamación crónica de bajo grado.

### 10.30-11.15. Ácidos grasos poliinsaturados omega 6

**Ponente: Laurence Harbige. Universidad Metropolitana de Londres. Reino Unido. laurenceharbige1@sky.com**

Debido principalmente al papel clásico de los eicosanoides en la inflamación temprana, el paradigma de que los ácidos grasos poliinsaturados omega-6 (PUFAs) sean proinflamatorios no deja de ser paradójico, a pesar de su papel protector como antioxidante o debido a una ingesta excesiva. No existe evidencia científica *in vivo* que

permita afirmar de forma general que los PUFAs omega-6 sean proinflamatorios. Se han demostrado en estudios realizados en modelos animales de autoinmunidad e inflamación crónica con artritis reumatoide (AR) y esclerosis múltiple (EM), efectos protectores de los PUFAs omega-6, particularmente el  $\gamma$ -ácido linolénico (GLA, 18:3 n-6). En análisis repetidos de ensayos clínicos con suplementación de ácido linoleico (LA, 18:2 n-6) en EM se ha observado una menor gravedad en la recaída y en pacientes levemente afectados, una reducción en la progresión de la enfermedad. Además, otros ensayos clínicos recientes en EM usando GLA, solo o en combinación con otros ácidos grasos, han demostrado efectos clínicos beneficiosos. Del mismo modo, se ha visto un efecto similar en ensayos clínicos suplementando con GLA en AR. En estudios experimentales con roedores y primates no humanos se ha demostrado una reducción en las lesiones ateroscleróticas y la protección cardiovascular por parte de los PUFAs omega-6. Asimismo, varios metaanálisis y los hallazgos del estudio EPIC-Norfolk muestran que los PUFAs omega-6 reducen el riesgo de padecer enfermedades coronarias, aunque algunos estudios no han observado asociaciones. Los mecanismos de acción propuestos sobre la actividad de los PUFAs omega-6 incluyen la reducción de la expresión de las siguientes moléculas proinflamatorias, como TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  e ICAM-1, así como la regulación positiva antiinflamatoria de TGF- $\beta$ . Estos efectos parecen estar mediados por la unión de factores de transcripción nucleares como PPAR y/o a través de la vía metabólica de eicosanoides como PGJ2, LXA4, PGE1, PGE2 y PGI2, los cuales pueden mediar la regulación inmunitaria, antiinflamatoria y los efectos tipo resolución. En conclusión, se requiere un cambio de paradigma para apreciar completamente el complejo papel de los PUFAs omega-6 en la inflamación, la autoinmunidad y la enfermedad.

Conflicto de interés: el autor es inventor de patentes para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

### 11.30-12.15. Lactancia materna e inmunología

**Ponente: Cristina Campoy. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. ccampoy@ugr.es**

La leche materna humana (LMH) es la nutrición preferida para los bebés durante los primeros meses de vida. Los beneficios incluyen aspectos nutricionales, psicológicos, económicos, ecológicos e inmunológicos, así como comodidad y prontitud a la hora de dar de comer al bebé. La LMH es un biofluido extremadamente complejo y altamente dinámico, que se reconoce como la única alimentación capaz de satisfacer las necesidades del bebé mediante el aporte de macronutrientes (carbohidratos, proteínas, grasas y vitaminas), así como numerosos componentes bioactivos y elementos interactivos (factores de crecimiento, hormonas, citoquinas, quimioquinas y compuestos antimicrobianos). La composición de la LMH varía dependiendo de la genética, la edad de la madre, la etnicidad, el IMC materno, la ganancia ponderal durante la

gestación, el tipo de parto, el peso del neonato, los factores de exposición (ej., dieta, medioambiente, y estilo de vida), la edad del bebé, la etapa de lactancia, la duración de la lactancia, el tiempo desde la última toma de leche materna en un determinado día, la variación dentro del día.

La presencia de estos factores bioactivos en la LMH juega un papel preponderante en el desarrollo del sistema inmune temprano del bebé, la microbiota intestinal, y otras muchas consecuencias que tienen lugar después en la edad adulta. Estos factores son capaces de inhibir la inflamación, mejorando la producción de anticuerpos específicos, incluyendo compuestos como el factor de activación plaquetar (PAF)-acetilhidrolasa, antioxidantes, interleuquinas (IL)-1, 6, 8 y 10, el factor de transformación del crecimiento (TFG), inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora (SLPI) y defensina 1.

La leche materna también contiene factores con el potencial de mediar la diferenciación y el crecimiento de las células B, incluyendo concentraciones altas de la molécula de adhesión intracelular 1 y la molécula de adhesión vascular 1, y las concentraciones más bajas de S-selectina soluble, L-selectina y CD14. Además, la LMH tiene receptores de reconocimiento de patrones, como los receptores Toll-like (TLR-2 y TLR-4), proporcionando el reconocimiento microbiano eficiente, y trabajando en la sinergia con el co-receptor CD14 y el CD14 soluble, que son factores cruciales en el reconocimiento de microorganismos en el tracto respiratorio y el intestino del neonato. La respuesta reducida de TLR-2 al nacimiento facilita el establecimiento normal de microbiota beneficiosa como las Bifidobacterias.

La LMH también contiene muchas proteínas bioactivas que tienen alguna resistencia ante la proteólisis completa durante la digestión, reteniendo una estructura intacta capaz de ejercer bioactividades en el tracto gastrointestinal del neonato; entre ellos la IgA secretora (IgAs), lactoferrina, y la lisozima están presentes en cantidades significativas en las heces de los bebés amamantados. Otras proteínas bioactivas como la  $\alpha$ -lactoalbúmina, osteopontina, la lipasa dependiente de la sal biliar (BSDL), haptocorrina,  $\alpha$ 1-antitripsina,  $\beta$ -caseína,  $\kappa$ -caseína o glóbulos de grasa de leche (MFG), tienen importantes funciones. Otros componentes bioactivos presentes en la LMH incluyen las bacterias probióticas y los oligosacáridos prebióticos que originan el desarrollo de la microbiota infantil, lo que contribuye al metabolismo del huésped, la inmunidad y la salud a lo largo de la vida.

Los oligosacáridos de la leche humana son carbohidratos complejos que son muy abundantes en la leche humana. Otros componentes bioactivos son de nitrógeno no proteicos (urea, creatinina, carnitina, aminoácidos libres, nucleótidos, poliaminas) y lípidos (triglicéridos, glicerosfolípidos, esfingomiélin, colesterol o gangliósidos). Algunos componentes de la leche materna han sido utilizados como posibles dianas para posterior investigación incluyendo el factor de transformación del crecimiento (TGF)- $\beta$ , IL-10, eritropoyetina, lactoferrina, ciertos ácidos grasos y

hormonas relacionadas con la inflamación como la leptina.

Las dificultades para evaluar con exactitud la composición de la leche materna (ej., el tiempo de recogida de la muestra), dificulta esfuerzos para aclarar el verdadero valor de estos efectos. Además, la estructura de la leche materna humana y la función biológica de sus componentes no está bien estudiada. El desarrollo de las ciencias ómicas (metabólica, lipídica, proteómica) establece el progreso para identificar nuevos componentes de la LMH en concentraciones extremadamente bajas. Por ello, los análisis integrales de los compuestos capaces de identificar el rendimiento de los metabolitos de LMH, garantizan la investigación sobre las funciones biológicas.

### **12.15-13.00. Leches infantiles: Innovaciones y evidencias en sus implicaciones con el sistema inmune**

**Ponente: Montserrat Rivero. Grupo Ordesa. Barcelona. mrivero001@cofb.net**

En este curso se lleva a cabo una revisión exhaustiva del papel de la Inmunonutrición en la salud y el bienestar, desde muchos de los factores tanto nutricionales como inmunológicos, la microbiota y sus interacciones. Esta ponencia es eminentemente científico-práctica y de ahí su interés, ya que vemos la constante innovación en la composición de las leches infantiles y sus últimos grandes avances basados en las evidencias científicas. Los objetivos de las leches infantiles son: Lograr el crecimiento y desarrollo óptimos del recién nacido, la tolerancia digestiva, la protección inmunológica frente a las infecciones víricas especialmente por rotavirus y patógenos bacterianos, la prevención de los cólicos y las alergias, así como la contribución al desarrollo cognitivo y visual óptimo del recién nacido. Iniciamos la exposición viendo la evolución de las leches infantiles en los últimos años y los nuevos ingredientes de los que hoy se dispone para las nuevas formulaciones. Vemos cómo se han ido reduciendo las cantidades de proteína en base a los estudios que indicaban su relación con la obesidad infantil, pero mejorando a la vez la calidad de estas, ajustando los perfiles de aminoácidos y proteínas bioactivas a los de la leche materna.

Estudiaremos las proteínas séricas ricas en factores bioactivos y como se consigue reducir la carga proteica garantizando por supuesto un crecimiento adecuado del niño.

Hemos seleccionado detallar, en esta conferencia varias moléculas: 1) la alfa-lactoalbúmina con un contenido significativo en ácido siálico y en gangliósidos por sus implicaciones en el sistema inmunológico y cognitivo, 2) la lactoferrina con propiedades antibacterianas y bactericidas y 3) la osteopontina por su papel en el sistema inmune. Estudiamos cómo se han mejorado también la estructura y composición de las fracciones lipídicas en la alimentación infantil, sus perfiles en las fórmulas con nuevos ácidos grasos y triglicéridos acercándolos a la leche materna. Hacemos especial incidencia en los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA-LC). Sabemos la importancia de estos ácidos grasos para el

recién nacido en lo referente al desarrollo del SNC y la función visual y que la leche materna los contiene. También hay que destacar que su producción es insuficiente durante los primeros meses de vida para cubrir las necesidades del lactante. Además, tienen una gran relevancia el  $\beta$ -palmitato y los lípidos complejos de la membrana del glóbulo graso (MFGM) que contiene fosfolípidos, esfingolípidos y gangliósidos. Con el fin de trabajar las cantidades óptimas y sus ratios, hay que tener en cuenta los resultados de los estudios actuales. Dada la importancia de la microbiota en el ser humano y en el recién nacido, cada día con más evidencias, se puede llegar a conocer cuáles son los probióticos más beneficiosos para el niño y cuáles para el adulto y cómo la disbiosis favorece la aparición de enfermedades. Los lactantes con lactancia materna presentan mayor número de Bifidobacterias con menor riesgo de sufrir infecciones gastrointestinales que los alimentados con fórmula. En esta conferencia se trata también la elaboración de bibliotecas de cepas de Bifidobacterias y Lactobacillus y en base a qué características se seleccionan las mejores para su utilización en las leches infantiles, así como el modo de añadir los probióticos y cuáles son las características científicas que deben cumplir las mismas para demostrar su seguridad y eficacia, basándose en el cumplimiento de las guías que EFSA recomienda para validar a los probióticos. Es importante también no olvidar cómo se lleva a cabo la protección intelectual y patentabilidad con casos prácticos. Sabemos que en los bebés alimentados con lactancia materna los prebióticos son responsables de promover el predominio de una microbiota bifidogénica a modo de mecanismo de acción frente a infecciones gastrointestinales y alergias frecuentes en el lactante. En esta conferencia se estudian los prebióticos que tenemos a nuestro alcance actualmente y cuáles son los elegidos como ingredientes de las formulas avanzadas como los Galacto-oligosacáridos (GOS).

Se exponen también la evidencia científica en este área de conocimiento, con varios ensayos clínicos, algunos propios fruto de nuestras investigaciones más avanzadas, realizadas por nuestro equipo científico, mediante proyectos nacionales y europeos en colaboración con distintos hospitales y centros de investigación. Finalmente, será la industria la encargada de hacer llegar a la sociedad nuevas leches infantiles con los últimos avances científicos y tecnológicos para beneficio de los niños que las consumen. Por último, se reflexiona sobre hacia donde deben continuar las nuevas investigaciones y la importancia de la incorporación de jóvenes investigadores en el campo de la alimentación infantil.

#### **15.00-15.20. Consumo moderado de cerveza, su implicación en los niveles de colesterol, peso y sistema inmune**

**Ponente: Ligia Esperanza Díaz. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. [ldiaz@ictan.csic.es](mailto:ldiaz@ictan.csic.es)**

La ingesta de bebidas alcohólicas, enmarcada bajo el

concepto de bebedor social, conlleva conceptos añadidos como ingesta responsable, sin riesgos, evitando embriaguez y dependencia de alcohol. Los datos experimentales y clínicos demuestran que el alcohol es un potente inmunomodulador que depende de la dosis, el tiempo y el tipo de bebida. Se ha puesto de manifiesto mediante los estudios epidemiológicos que existe una relación en forma de J entre el consumo de alcohol y la mortalidad total, aunque pueden existir diferencias en la intensidad de esta relación entre las principales categorías de bebidas alcohólicas: cerveza, vino y licores destilados. Mientras que habitualmente se considera que el vino tinto confiere la máxima protección contra la mortalidad total, los licores destilados confieren protección más débil. Existen recientes pruebas relativas a las pautas del consumo de alcohol (beber con las comidas o presentar abstinencia, seguido por un consumo excesivo de alcohol), así como el tipo de bebidas alcohólicas, que pueden influir en el impacto del consumo de alcohol en general sobre la inmunidad, la morbilidad y la mortalidad. Además, se ha sugerido en varios artículos científicos que los componentes de las bebidas alcohólicas ricas en polifenoles podrían contribuir al efecto protector observado para un consumo moderado de alcohol, sobre las enfermedades cardiovasculares y el riesgo de infección, y proporcionar una clave para entender el efecto sinérgico del alcohol en sí mismo junto con estos componentes.

Un efecto antiinflamatorio podría ser en parte un resultado que explicara los efectos protectores del consumo moderado de bebidas alcohólicas ricas en polifenoles sobre las ECV y el sistema inmunitario. A pesar de que las altas dosis de alcohol inducen una respuesta inapropiada del sistema inmunitario, los investigadores y las organizaciones destacan la importancia de examinar todas las dimensiones del consumo de alcohol (cantidad, tipo de bebida, frecuencia y variabilidad del consumo), a fin de estimar los riesgos y posibles beneficios globales.

#### **15.20-15.35 Efectos del consumo de alcohol en la microbiota intestinal de adultos sanos.**

**Ponente: Noemi Redondo. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. [noemi\\_redondo@ictan.csic.es](mailto:noemi_redondo@ictan.csic.es)**

Los efectos del consumo de alcohol sobre la composición de la microbiota intestinal se han evaluado principalmente en situaciones de consumo crónico o alcoholismo, en los cuales se ha evidenciado disbiosis de grupos bacterianos así como aumento de la inflamación intestinal. Sin embargo, los estudios en adultos sanos son escasos y por ello, el objetivo de nuestro estudio fue analizar la relación de tanto la cantidad de alcohol procedente de bebidas fermentadas y destiladas como del patrón de consumo sobre la composición de la microbiota intestinal de 261 adultos sanos, analizada mediante secuenciación del gen 16s RNA. La estimación de tanto la cantidad como el patrón de consumo de alcohol se realizó mediante encuestas específicas, considerándose los

siguientes grupos: 1) Según la cantidad de alcohol: a) Bajo (N=75): <5g alcohol/día; b) Moderado:  $\geq 5$  g/d y  $\leq 20$ g/d (hombres) o  $\leq 12$  g/d (mujeres) (N=99); c) Alto: > 20 g/d (hombres) o > 12 g/d (mujeres) (N=38); 2) Según cantidad de alcohol y patrón de consumo, se dividieron en 3 grupos: a) Bajo (n=66): <5g alcohol/día; b) Moderado-regular (n=98):  $\geq 5$  g/d y  $\leq 20$ g/d (hombres) o  $\leq 12$  g/d (mujeres) y con un consumo no excesivo durante el fin de semana o que al menos 3 días/semana el consumo de alcohol fuera <5 g/d; c) Consumo excesivo de fin de semana (n=21):  $\geq 50$ g/día del fin de semana para hombres y  $\geq 30$ g/día del fin de semana para mujeres, junto con un patrón de consumo de alcohol diferente el fin de semana en comparación con días de diario. Los resultados principales mostraron que no hubo diferencias en los grupos bacterianos mayoritarios en cuanto a cantidad y patrón de consumo de alcohol. Sin embargo, sí se observaron niveles más elevados del filo minoritario Spirochaetes, así como de los géneros minoritarios Borrelia, Caldanaerobacter y Bulleidia en el grupo de alto consumo comparado con el medio y bajo consumo, así como niveles más bajos de los géneros Kitasatospora, Desulfomonile y Ehrlichia. A su vez, el grupo de consumo excesivo durante el fin de semana presentó niveles más altos del filo minoritario Fusobacteria y de los géneros Actinoallumurus, Bulleida, Gramella y Candidatus Amoebophilus en comparación con el grupo de consumo regular. En cuanto al tipo de alcohol, la contribución de la cantidad de cerveza (g/d) a los gramos totales de alcohol consumidos fue más alta (8,4 g/d) que la de vino (2,8 g/d). Se encontraron correlaciones positivas entre los gramos totales de alcohol consumidos (g/día) y las abundancias relativas de Borrelia, Erysipelothrix y Paraprevotella, así como de los gramos de cerveza consumidos y Chryseobacterium y Erysipelothrix, sin encontrarse ninguna correlación para los gramos de vino consumidos. Conclusiones: La cantidad de alcohol podría influir sobre determinados grupos bacterianos minoritarios de la microbiota intestinal, de los cuales a día de hoy existe poca información sobre su posible acción en el proceso de metabolización del alcohol

#### 15.35-16.10. Bebidas fermentadas y aspectos del sistema cardiovascular

**Ponente: Ramón Estruch. FEA Medicina Interna. Hospital Clínico IDIBAPS. Universidad de Barcelona. CIBER OBN. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. restruch@clinic.uib.es**

La cerveza es una de las bebidas alcohólicas fermentadas más comúnmente consumidas en muchos países. Según la OMS, los dos países con mayor consumo de cerveza per capita en el mundo son Moldavia y la República Checa, seguida de Hungría, Rusia y Ucrania. España, un país tradicionalmente vitivinícola, ocupa el doceavo lugar. En este contexto, es muy importante señalar que, si bien el consumo excesivo de alcohol es tóxico para la mayoría de tejidos del cuerpo humano, en numerosos estudios epidemiológicos y clínicos se ha observado que el consumo moderado de alcohol, independientemente de la bebida alcohólica consumida,

tiene efectos protectores sobre diferentes órganos y sistemas, pero especialmente sobre el sistema cardiovascular. Tradicionalmente el consumo de cerveza se ha asociado a hábitos alimentarios menos saludables y puede que parte de los efectos perjudiciales atribuidos a la cerveza se deban en realidad al consumo de este tipo de patrones alimentos, que el consumo de cerveza en sí mismo. De hecho, en el marco del estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), en el que han participado 9 comunidades autonómicas de toda España, se ha observado que los participantes incluidos que bebían regularmente cerveza seguían un patrón de alimentación más saludable que los abstemios. Es decir, en los países mediterráneos como España puede que la cerveza debe equipararse al vino, la bebida fermentada tradicionalmente incluida dentro del patrón de dieta mediterránea. Por todo ello, los efectos del consumo moderado de bebidas fermentadas (vino y cerveza) siempre debe valorarse en el contexto en que se consume, ya que sus efectos pueden ser diametralmente opuestos si se consumen dentro de una dieta saludable como la dieta mediterránea, o si se hace en el seno de una dieta occidental u otras menos saludables. No obstante, si sólo consideramos el consumo moderado de bebidas alcohólicas, son muchos los estudios epidemiológicos que asocian el consumo moderado de alcohol con una reducción en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, aunque muchos de ellos no distinguen el tipo de bebida alcohólica consumida (fermentada, con un alto contenido en polifenoles vs. destilada sin polifenoles), en cambio otros consideran que el vino y la cerveza tendrían un mayor efecto protector que los licores y destilados. En un meta-análisis publicado hace años se compararon los efectos cardiovasculares del consumo de cerveza y vino, observando que tanto el consumo moderado de vino como de cerveza reducían el riesgo cardiovascular, pero se estimó que la reducción media del riesgo vascular en los bebedores de vino era del 32 %, mientras que la reducción en los bebedores de cerveza era del 22 %. Sin embargo, en otro meta-análisis y revisión sistemática posterior realizado por el mismo grupo, se observó que los efectos protectores de vino y cerveza eran similares y siempre superiores a los efectos de licores y destilados. La máxima protección se observa con consumos medios de 25 g de alcohol/día. En estos últimos trabajos, la asociación negativa entre la incidencia de eventos cardiovasculares y el consumo moderado de alcohol en forma de cerveza o vino, no se observó para el consumo de licores. Los efectos de las bebidas fermentadas sobre los factores de riesgo vascular se han analizado en ensayos clínicos aleatorizados. Tanto el vino como la cerveza reducen la presión arterial, pero especialmente cuando el consumo es de vino dealcoholizado o cerveza sin alcohol. En cambio, en estos estudios no se han observado cambios ni en el peso corporal, ni en el índice de masa corporal (IMC), ni tampoco la relación cintura/cadera se modificaron tras el consumo de estas bebidas. Por lo tanto, el consumo moderado de vino o cerveza no parece tener ningún efecto sobre el peso si se consume dentro de una dieta saludable

como la dieta mediterránea. Tras el consumo de vino, cerveza y ginebra, se observa un aumento de la fracción HDL del colesterol, las apoproteínas ApoA-I y la ApoA-II, y la adiponectina. La concentración de homocisteína disminuye y el ácido fólico sérico aumenta significativamente, solamente tras la intervención con cerveza sin alcohol. En cambio, los efectos sobre los marcadores séricos de inflamación son diferentes si se consume una bebida fermentada con o sin alcohol. La concentración sérica del IL-1ra aumenta y la de IL-15 disminuye tras el consumo de cerveza con alcohol o ginebra, mientras que la E-Selectina, IL-6r, IL-15, RANTES y TNF- $\beta$  solo disminuyen tras el consumo de cerveza sin alcohol. Merece destacarse, no obstante, el aumento de los niveles circulantes de células progenitoras endoteliales circulantes tras el consumo de cerveza con y sin alcohol, mientras que tras el consumo de ginebra se aprecia una reducción de estas células, por lo que estos efectos deben atribuirse a un posible efecto modulador de los polifenoles contenidos en la cerveza. A mayor concentración de células progenitoras endoteliales circulantes, mayor capacidad de regeneración del endotelio vascular.

#### **16.10-16.45. Componentes de la cerveza implicados en la protección antioxidante y antiinflamatoria cerebral**

**Ponente: Francisco José Sánchez-Muniz. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. frasan@ucm.es**

El incremento de la expectativa de vida ha resultado en un gran aumento de la prevalencia de enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Los mecanismos implicados en la neuropatogénesis implican, entre otros aspectos, disfunción neurovascular, procesos inflamatorios, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Actualmente existe evidencia creciente de la relación entre neurodegeneración y estatus nutricional dependiente de la ingesta de nutrientes, de ingredientes, alimentos específicos o de perfiles dietéticos. La cerveza es uno de las bebidas más consumidas alrededor del mundo y, en términos generales, se considera una bebida de baja graduación alcohólica. Entre los ingredientes de la cerveza con y sin alcohol que han demandado mayor atención en los últimos años se encuentran el silicio y el extracto de lúpulo. El silicio es un componente habitual de la malta con la que se elabora la cerveza. Aunque hasta la fecha no se han definido en humanos las ingestas adecuadas y de referencia de silicio, existe evidencia del beneficio de su aporte dietético sobre diversos aspectos fisiológicos (p.ej. integridad osteo-muscular, inmunidad, etc.). En este sentido, nuestro grupo ha definido actividades hipolipémicas y protectoras frente al desarrollo de hígado graso. Recientemente se ha atribuido al silicio un papel potencial neuroprotector, aunque los mecanismos no están bien definidos. Respecto al lúpulo (*Humulus lupulus* L.) comentar que es fuente importante de compuestos fenólicos, principalmente ácidos fenólicos, chalconas preniladas, flavonoides, catequinas y las proantocianidinas, que muestran diferentes actividades biológicas in vitro

como antioxidantes, anticancerígenos, antiinflamatorios, estrogénicos y antivirales. En esta ponencia se detallarán los aspectos derivados de la investigación de nuestro grupo en esta bebida con contenido alcohólico o sin él. Nuestros estudios muestran que la cerveza y sus componentes son capaces de disminuir o incluso revertir los efectos neurotóxicos de la intoxicación con nitrato de aluminio. El efecto protector se realiza a través de un proceso múltiple que implica reducción de la absorción de aluminio, formación de aluminosilicatos en cerebro y a través de efectos antioxidantes y antiinflamatorios del silicio. Así, se observa en el cerebro de los ratones intoxicados, reducción de estructuras degenerativas cerebrales al administrar ácido ortosilícico o cerveza. También se produce la recuperación parcial de las actividades antioxidantes modificadas negativamente por la intoxicación con aluminio, y cómo esa reparación atañe a la recuperación del balance mineral en el cerebro, gravemente distorsionado por la intoxicación con aluminio. Dado que el consumo de cerveza no está indicado en ciertos grupos de población (niños, mujeres embarazadas, enfermos polimedicados) se llevó a cabo otro estudio en ratas Wistar con cerveza sin alcohol y con sus componentes silicio y lúpulo. In vitro los extractos de lúpulo mostraron la mayor capacidad antioxidante y el silicio la mayor actividad anticolinesterásica. In vivo, la intoxicación con aluminio produjo en el cerebro de estos animales un aumento de la relación aluminio/silicio y un deterioro de los estados antioxidantes e inflamatorios. La cerveza sin alcohol, el silicio y el lúpulo bloquearon a nivel cerebral el efecto negativo inducido por el nitrato de aluminio en los estados antioxidantes e inflamatorios y mejoraron la respuesta frente a estímulos dolorosos, la curiosidad y las pruebas de comportamiento en natación forzada. Los diversos resultados positivos sugieren que la cerveza sin alcohol es útil como bebida multifuncional en la prevención de algunos eventos neurodegenerativos causados por la intoxicación de aluminio.

#### **16.45-17.20. Aceite de oliva como ejemplo de grasa monoinsaturada**

**Ponente: Francisco José Sánchez-Muniz. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. frasan@ucm.es**

Durante los últimos 60 años, el aceite extraído del fruto del olivo ha ido adquiriendo reconocimiento e importancia creciente a nivel mundial. Su consumo no solo se relaciona con una menor prevalencia de enfermedades degenerativas sino con una mayor esperanza y calidad de vida. Muchos estudios han contribuido a este reconocimiento, pero en particular debemos recordar al Seven Countries y más recientemente a los estudios PREDIMED y PREDIMED PLUS. En esta ponencia se comentará que el aceite de oliva es sin duda el representante por excelencia de las grasas monoinsaturadas, ya que en particular su ácido graso madre, el ácido oleico (C18:1 omega-9) contribuye con un porcentaje muy elevado (55-85 %) del total de sus ácidos grasos. No obstante, también se insistirá que existen multitud de aceites de oliva a nivel mundial y en particular

en España, que difieren ampliamente en la composición de los componentes mayoritarios (p.ej. composición de los triglicéridos en ácido linoleico) como de los minoritarios (p.ej. contenido y variedad de polifenoles, carotenos, terpenoides, tocoferoles, etc.) y que esta variedad es altamente dependiente del tipo y maduración de la aceituna, de las características del suelo, clima, e intensidad de riego y del método de extracción del aceite. A pesar de su variedad, puede generalizarse que aquellos aceites de oliva con alto contenido en oleico y polifenoles presentan la propiedad de poder mejorar el perfil graso de los alimentos al ser cocinados y su estatus antioxidante, no solo confiriendo estabilidad frente a la oxidación y termoxidación, sino colaborando a un equilibrio más adecuado omega-6/omega-3/omega-9. Las dietas de naturaleza mediterránea ricas en aceites de oliva virgen o virgen extra presentan reconocida importancia en la regulación de los niveles de colesterol y LDL-colesterol, expresión génica de receptores para LDL colesterol, composición de las HDL, excreción de sales biliares, agregación plaquetaria, trombogénesis, etc. También se comentará que existe evidencia creciente de que la ingesta de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra confiere especial protección frente a mediadores proinflamatorios y mejora el estatus antioxidante a nivel sistémico y de diferentes órganos de especial importancia en el desarrollo del Síndrome metabólico y de sus componentes. Por último comentaremos algunos estudios recientes que señalan la influencia del consumo de aceites de oliva con elevado contenido de polifenoles sobre la composición de la microbiota intestinal y el incremento de IgA, lo que a su vez sugiere la estimulación de la inmunidad de la mucosa, lo cual confiere a este aceite un papel muy relevante en salud y en particular en la prevención de ciertas patologías muy prevalentes.

#### **17.20-18.00. Efectos del consumo de una mezcla de café verde y tostado sobre marcadores de salud cardiovascular en humanos**

**Ponente: Beatriz Sarriá. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. beasarria@ictan.csic.es**

El café es un alimento controvertido, por un lado es rico en compuestos bioactivos, principalmente compuestos fenólicos, con propiedades beneficiosas para la salud, presentando el café verde un mayor contenido de fenoles que el tostado, pero por otro lado se le atribuyen efectos negativos, como una acción hipertensiva. Teniendo esto en cuenta, se evaluó la influencia del consumo regular de cantidades realistas de una mezcla de café verde con tostado (36:65) sobre la salud cardiovascular en dos grupos de población: personas sanas y sujetos que presentaban una concentración de colesterol en sangre elevada (200 – 240 mg/dL) y por tanto, mostraban riesgo cardiovascular. Se realizó un estudio aleatorizado, cruzado, controlado en 25 personas normocolesterolémicas [colesterol total (CT) < 200 mg/dL] y 27 hipercolesterolémicas (TC 200-240 mg/dL). Durante 8 semanas, los dos grupos de voluntarios

consumieron 6 g/día de café soluble mezcla de verde/asado (35:65) café, o bien una bebida de control (agua o una bebida isotónica). Al inicio y final de cada intervención se midió la presión arterial, frecuencia cardiaca, el peso y composición corporal, circunferencia de la cintura, y se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de lípidos séricos [TC, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, triglicéridos y fosfolípidos], citoquinas y quimioquinas (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL 7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) y moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1). También se evaluó la capacidad antioxidante del plasma mediante los métodos de FRAP y ORAC, ABTS, así como la oxidación de lípidos y proteínas, a través de la determinación de la concentración de malondialdehído y grupos carbonilo en suero, respectivamente. Los resultados del estudio se analizaron estadísticamente empleando el modelo general lineal de medidas repetidas, y además dentro de cada grupo se aplicó el test post hoc de Bonferroni. Tras el consumo regular del café estudiado, se observaron reducciones significativas en los valores de TC, C-LDL, VLDL-C y triglicéridos y también se observó un efecto significativo del grupo. Sólo dentro del grupo hipercolesterolémicos, atendiendo a la prueba de Bonferroni, los parámetros lipídicos mencionados fueron significativamente más bajos después de la ingesta de café verde/asado regular en comparación con los valores basales. Por otra parte, después de la etapa de café, la capacidad antioxidante del plasma fue mayor, aumentando los valores de ORAC y FRAP y disminuyendo los de MDA y CG, sin diferencias entre grupos. Pero quizá el resultado más interesante fue que la presión arterial, tanto la sistólica como la diastólica, se redujo y así como el peso corporal, tanto en las personas normo como las hipercolesterolémicas. Atendiendo a estos resultados se puede concluir que el consumo regular de cantidades moderadas de una mezcla soluble de café verde/asado (35:65) puede contribuir a mejorar la salud cardiovascular en personas moderadamente hipercolesterolémicas, a través de la reducción de los lípidos séricos y la presión arterial, así como el aumento de la capacidad antioxidante del plasma. Por otra parte, la influencia positiva en la presión arterial, peso corporal y capacidad antioxidante en plasma que se observó en el grupo sano, apunta a que la mezcla de café puede tener efectos cardioprotectores. Por lo tanto, la incorporación de granos de café verde en nuestra taza de café diaria se puede recomendar como parte de una estrategia dietética para proteger frente a las enfermedades cardiovasculares.

#### **JUEVES DÍA 31 ENERO**

#### **MÓDULO IV Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEPyP)**

#### **9.00-9.45. Microbiota autóctona y su relación con la salud**

**Ponente: Abelardo Margolles. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Asturias.**

### **amargolles@ipla.csic.es**

La microbiota intestinal humana es el conjunto de microorganismos de nuestro intestino, con grupos de especies estables y otras variables. Esta microbiota establece una relación estrecha con su hospedador, al que proporciona beneficios nutricionales, metabólicos e inmunológicos, entre otros. Hoy sabemos que la gran mayoría de microorganismos intestinales no son responsables de causar enfermedad y su presencia, en cantidades adecuadas, es de gran importancia para mantener nuestro estado fisiológico. Sin embargo, cambios en las poblaciones microbianas intestinales pueden tener consecuencias negativas para la salud. Por ejemplo, numerosos estudios establecen una relación entre una microbiota intestinal alterada (disbiosis intestinal) y enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal o cáncer. El objetivo de esta comunicación es mostrar que hoy disponemos de información útil sobre microbiota para mejorar la salud y la calidad de vida de las personas.

#### **9.45-10.30. Microbiota y estilo de vida**

**Ponente: Ascensión Marcos. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. amarcos@ictan.csic.es**

La microbiota intestinal del humano es una comunidad muy compleja constituida por billones de microorganismos que tienen la habilidad de beneficiar al huésped mediante la extracción de nutrientes y energía a partir de los polisacáridos complejos ingeridos en la dieta. En efecto, a través de la dieta se ingieren multitud de polisacáridos, de los cuales algunos no son degradados por los enzimas del organismo, mientras que otros se fermentan por la microbiota que existe en el colon. La posibilidad de poder caracterizar a estas bacterias del intestino es esencial para poder entender los mecanismos que actúan y el impacto que pueden tener en la salud del huésped. La investigación en este campo sobre la interacción de la microbiota intestinal, la dieta, y la salud del huésped empieza a tener un gran potencial para tratar de conseguir estrategias y tratamientos para diversas patologías. Existe evidencia científica sobre los determinantes que son clave para el desarrollo de la colonización temprana, teniendo en cuenta no solo los genes, sino factores ambientales como el tipo de nacimiento y de lactancia materna, la exposición a microorganismos en los primeros días de vida, las prácticas médicas, el uso de la vacunación, de antibióticos y la higiene en particular. A través del tiempo, los hábitos del estilo de vida tienen un papel muy importante en conseguir que la composición de la microbiota sea más o menos efectiva. Se ha observado que determinantes como la dieta, el comportamiento alimentario, la actividad física, los hábitos sedentarios, las situaciones de estrés, la calidad y la cantidad de sueño, el consumo de alcohol y tabaco, y por supuesto, la edad, el peso, la cantidad y tipo de tejido adiposo, así como la idiosincrasia particular de cada individuo, son factores clave de la gran variabilidad que se puede dar en la microbiota, dando lugar en algunos casos a

disbiosis con la consecuente predisposición a desarrollar alguna patología, o bien obteniendo equilibrio y gran diversidad de bacterias, lo que significa un estado saludable. Todo ello está unido a la gran interacción que existe entre la microbiota y las enfermedades metabólicas, incluyendo aquellas en las que está involucrado un proceso de inflamación como son la obesidad, la diabetes, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y autoinmunes, sin olvidar la gran predisposición que existe para desarrollar infecciones y alergias en los casos en los que la disbiosis está presente. En conclusión, queda todavía mucho por averiguar no solo en lo que respecta a la microbiota intestinal, sino en la comunidad bacteriana que se encuentra en todo nuestro organismo. Los estudios en animales obviamente tienen una gran importancia, pero se quedan cortos a la hora de establecer terapias en humanos, por lo que es esencial fomentar la investigación en distintos grupos de población que con unas características particulares y de forma homogénea, nos den información sobre la conformación de la microbiota con las distintas cepas que estén colonizando diversas zonas del cuerpo.

#### **10.30-11.15. Microbiota y edulcorantes**

**Ponente: Ángel Gil. Grupo de Excelencia en Investigación CTS-461 sobre Bioquímica Nutricional. Universidad de Granada. agil@ugr.es**

El consumo elevado de azúcares, especialmente como sacarosa y jarabes de fructosa y glucosa, ha aumentado en todo el mundo, existiendo una gran preocupación por sus efectos adversos sobre la salud y el desarrollo de algunas enfermedades crónicas como el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2, lo que ha motivado que varias instituciones nacionales e internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, hayan recomendado reducir el consumo de azúcares libres. Los edulcorantes son sustitutos de los azúcares que mimetizan su sabor dulce pero que tienen un nulo o escaso impacto sobre la ingesta energética diaria. Los edulcorantes, como el resto de los aditivos alimentarios, están sujetos a un estricto control de seguridad por los distintos organismos encargados de la Seguridad Alimentaria. Así, los edulcorantes autorizados tanto por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) como por la Administración de Alimentación y Medicamentos (FDA) y otras instituciones internacionales, como el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) y el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), son seguros de usar dentro de los niveles de la ingesta diaria admisible (IDA). Sin embargo, se ha cuestionado su seguridad basándose en posibles alteraciones de la microbiota bucal e intestinal de los individuos sanos. Por ello, recientemente hemos llevado a cabo una revisión de la evidencia sobre la relación potencial entre el consumo de edulcorantes no calóricos, tanto naturales (taumatina, glucósidos de esteviol, monelina, neohesperidina dihidrochalcone y gliciricina) como sintéticos (acesulfame K, aspartamo, ciclamato, sacarina, neotamo, advantamo y sucralosa), así



como del de edulcorantes de tipo poliol, de bajo contenido calórico, sobre la microbiota del tracto gastrointestinal, a partir tanto de estudios experimentales como de estudios en humanos. Se ha seleccionado un total de 133 artículos, la mayor parte de ellos de tipo experimental en animales. Entre los edulcorantes no nutritivos, únicamente la sacarina y la sucralosa, así como los glucósidos de esteviol, a grandes dosis, superiores a las IDA, dan lugar a cambios significativos en la microbiota, aunque se desconoce su impacto sobre la salud humana. Por otra parte, los edulcorantes basados en derivados de aminoácidos, por su baja concentración y porque los aminoácidos constituyentes son absorbidos en el duodeno e íleon, no ejercen cambios en la microbiota intestinal. Es destacable que los edulcorantes de tipo poliol que no se absorben o lo hacen pobremente, tales como isomaltosa, maltitol, lactitol y xilitol, se comportan como verdaderos prebióticos aumentando el número de bifidobacterias tanto en animales como en los humanos.

### **11.30-12.15. Generalidades de los probióticos**

**Ponente: Miguel Gueimonde. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA) Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Asturias. [mgueimonde@ipla.csic.es](mailto:mgueimonde@ipla.csic.es)**

Los probióticos se definen como “Microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del hospedador”. Pese a que el concepto es antiguo no fue hasta el comienzo de este milenio, tras varios intentos de definición, que no se obtuvo una aceptación mayoritaria, al proponer un grupo de expertos la definición de probióticos anteriormente indicada, que resultó satisfactoria y cuenta con amplia aceptación. Esta definición implica que el término “Probiótico” debe aplicarse exclusivamente a microorganismos que se administran vivos y para cuya administración se ha demostrado científicamente un efecto beneficioso sobre la salud. Desde un punto de vista práctico esto significa que el término “Probiótico” no debe aplicarse de modo genérico a grupos de bacterias, sino restringirse a aquellas cepas concretas para las que un efecto beneficioso haya sido demostrado. Además, los resultados obtenidos con una cepa, para una aplicación concreta, no son extrapolables a otras cepas y/o aplicaciones. Pese a la elevada cantidad de efectos beneficiosos atribuidos a los microorganismos probióticos solo algunos de ellos, y para algunas cepas concretas, han sido científicamente demostrados mediante estudios de intervención en humanos. Existen, por tanto, efectos de algunas cepas probióticas que están bien evidenciados, mientras que otros aún requieren de demostración en estudios de intervención clínica. La coexistencia en el mercado de cepas con efectos beneficiosos bien establecidos junto con otras para las que no existe evidencia científica, o es muy limitada, constituye un factor de confusión importante tanto para el profesional de la nutrición/clínica como para el consumidor. Con el fin de facilitar el acceso a la información, y la toma de decisiones sobre el consumo de probióticos, diversas instituciones y

sociedades científicas, como la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos ([www.sepyp.es](http://www.sepyp.es)), han elaborado guías en las que en función de la patología o aplicación deseada, se pueden encontrar las distintas cepas probióticas que han sido estudiadas y para las que existe evidencia científica de su eficacia.

### **12.15-13.00. Microbiota y probióticos en el envejecimiento**

**Ponente: Mónica de la Fuente. Genética, Fisiología y Microbiología. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense. Madrid. [mondelaf@bio.ucm.es](mailto:mondelaf@bio.ucm.es)**

El proceso del envejecimiento es de gran relevancia en el ser humano por lo que supone demográficamente (el elevado número de personas mayores, con una pirámide regresiva en la población española), por sus características biológicas (el deterioro progresivo y generalizado de la función del organismo y el peor mantenimiento de la homeostasis, lo que se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad) y por ser el periodo más largo de nuestra vida. En este sentido, el envejecimiento que empieza en la edad adulta, los 20 años en el caso del ser humano, se extiende hasta la muerte del individuo, determinando la longevidad del mismo (la cual es actualmente en España de unos 84 años de media, pero alcanzando la esperanza de vida máxima a los 120 años). Durante el envejecimiento nuestra microbiota se modifica y, centrándonos en la intestinal (que representa el 95 % del total), hay una disminución de diversidad microbiana con un aumento de especies potencialmente patógenas como Enterobacteriaceae, y una pérdida de las beneficiosas, como sucede con los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Estos cambios, que podrían relacionarse con la mayor oxidación-inflamación que tiene lugar al envejecer, van a estar asociados más con la edad biológica de cada individuo, esto es, con la velocidad a la que lleve a cabo su envejecimiento, que con la edad cronológica. De hecho, hay resultados contradictorios, pues lo que realmente se ha observado es que esos cambios aparecen en personas mayores que viven en residencias, siendo la dieta uno de los factores que más inciden en el mantenimiento de una buena microbiota intestinal. Esta microbiota va a tener un papel importante, dada su interrelación con los sistemas homeostáticos, en el adecuado envejecimiento del sistema nervioso y del inmunitario y consecuentemente, en el mantenimiento de la salud. En este contexto, los probióticos se están considerando de gran relevancia en el proceso de envejecimiento, no sólo por su capacidad de modular la microbiota, por su efectividad en disminuir la sintomatología de toda una serie de enfermedades asociadas a problemas del tracto digestivo, también, por su interacción con el sistema nervioso y con el inmunitario. Aunque los estudios sobre estos aspectos son muy escasos, los existentes apuntan a la efectividad de los probióticos para mejorar el funcionamiento del sistema nervioso (aspectos cognitivos, control de la ansiedad y depresión, etc.), y del sistema inmunitario (una respuesta inmunitaria

más adecuada), al envejecer. Dado que el deterioro típico del envejecimiento se debe al estrés oxidativo e inflamatorio que experimenta el organismo, y en el que parece estar involucrado un sistema inmunitario mal regulado, los probióticos al mejorar este sistema y presentar actividad antioxidante y antiinflamatoria, se han sugerido como herramientas prometedoras para, mejorando la salud, aumentar la esperanza de vida de los individuos. Actualmente, los probióticos, en el marco de la Inmunonutrición, constituyen un componente importante a considerar para conseguir una longevidad saludable.

**SESION ESPECIAL EN LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA (RANF). SEDE: C/ FARMACIA, 11. MADRID-28004**

**15.30-16.15. Puesta al día de la investigación en microbiota**

**Ponente: Francisco Guarner. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. fguarner@telefonica.net**

Existe una compleja relación entre microbiota y anfitrión que comienza en el nacimiento y continúa durante toda la vida. La microbiota humana incluye organismos procariotas, eucariotas y gran variedad de virus que conviven con el anfitrión, e interactúan en diferente medida con diversos órganos y tejidos del cuerpo. Conocer quién, cómo y para qué, es decir las características y condiciones de esas interacciones, así como la cantidad y tipo de microorganismos que participan, es el gran reto para la investigación biomédica del siglo XXI. Si bien se ha demostrado transmisión intrauterina de bacterias maternas, el establecimiento de comunidades microbianas permanentes en el intestino humano comienza al nacer y continúa desarrollándose y modulando durante aproximadamente los 3 a 5 primeros años de vida, hasta que el ecosistema microbiano intestinal se estabiliza en su composición. Durante ese mismo período, los niños experimentan cambios significativos en su desarrollo que van a influir enormemente en su salud a lo largo de la vida. El microbioma intestinal del bebé en desarrollo puede afectar al metabolismo, maduración del tracto gastrointestinal, función del sistema inmunitario y desarrollo cerebral. Un número creciente de publicaciones ha revelado asociaciones entre varias enfermedades y desequilibrios de la microbiota intestinal en la vida temprana. Si la disbiosis precede y desempeña un papel en la patogénesis de la enfermedad, o simplemente se origina a partir del proceso patológico en sí mismo, es aún una cuestión sin respuesta contundente. Sin embargo, existen datos experimentales que sugieren que la microbiota puede estar en el origen de algunas de esas enfermedades, incluidas las enfermedades inflamatorias del intestino, la obesidad y el asma. La disbiosis altera los procesos biológicos en el intestino y en tejidos y órganos de todo el cuerpo. El desarrollo y la actividad inadecuada de los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos impulsados por disbiosis temprana, podrían tener consecuencias patológicas duraderas, como aumento de riesgo para

autoinmunidad, adiposidad y síndrome metabólico. Los estudios muestran una baja diversidad del microbioma intestinal en individuos adultos con enfermedades crónicas, como obesidad, enfermedades inflamatorias del intestino y alergias. La manipulación adecuada de la microbiota podría favorecer la salud. Comprender los factores modificables, que determinan la colonización en la vida temprana, puede proporcionar estrategias para la adquisición de un microbioma promotor de la salud.

**16.15-17.00. Aplicaciones clínicas de los probióticos en pediatría**

**Ponente: Guillermo Álvarez-Calatayud. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. galvarezcalatayud@gmail.com**

Cada individuo posee una comunidad microbiana peculiar que depende de su genotipo, de la colonización postnatal y de la alimentación que recibe durante los dos primeros años de vida. Al nacer el intestino está estéril (o casi, porque se han encontrado algunas bacterias en el líquido amniótico). Los microorganismos se adquieren postnatalmente a partir de los de la madre y del entorno ambiental. Tras el nacimiento el intestino del recién nacido se coloniza rápidamente y este proceso va a ser diferente dependiendo de factores como el tipo de parto, modelo de lactancia, el entorno rural o urbano, el nacer en un país en vías de desarrollo o desarrollado, proporcional a la edad gestacional y otros factores como infecciones perinatales, empleo de antibioterapia materna, etc. En 2001, una comisión de expertos internacionales convocados de forma conjunta por la FAO y la OMS definió a los probióticos como “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador”. Desde entonces, esta definición ha sido la más ampliamente aceptada en todo el mundo y ha sido recientemente confirmada por la ISAPP (International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics). Los prebióticos son ingredientes alimentarios que producen una estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad(es) de uno o de un limitado número de géneros/especies de microorganismos en la microbiota intestinal, confiriendo beneficios para la salud del hospedador. Se denomina simbiótico al producto que combina al menos un probiótico y un prebiótico. Cada vez se da mayor importancia a la modulación de la microbiota intestinal mediante el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos para tratar diversas enfermedades, principalmente problemas gastrointestinales, como diferentes tipos de diarreas (de la comunidad, asociadas a los antibióticos, del viajero, intolerancia a la lactosa, etc.), trastornos funcionales (cólico del lactante o síndrome del intestino irritable) o procesos inflamatorios (colitis ulcerosa). Además, se usan con éxito en diversas patologías de la mujer (vulvovaginitis y mastitis) y se ha valorado su efecto en las alergias, como la dermatitis atópica y en la prevención de infecciones (desde el recién nacido prematuro hasta el anciano). Paralelamente a los numerosos proyectos de investigación que han aparecido

en los últimos años dedicados a ampliar el conocimiento de la microbiota autóctona, las investigaciones en animales de experimentación y en humanos abren la puerta a futuras aplicaciones con la suplementación de estos organismos y nutrientes. Hay estudios que apoyarían su utilización en problemas nutricionales (obesidad, malnutrición), enfermedades neurológicas y alteraciones del comportamiento (autismo, depresión, ansiedad), en la enfermedad periodontal y la eventual prevención en varios tipos de cáncer. Por último, se está avanzando en las repercusiones que la alteración de la microbiota puede tener en la aparición de enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, diabetes, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, etc.

**17.00-17.45. Microbiota vaginal y aplicaciones de los probióticos en ginecología**

**Ponente: Juan Evaristo Suárez. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Asturias. evaristo@uniovi.es**

La microbiota vaginal depende de la secreción de estrógenos, que inducen la humectación de la mucosa y la secreción de nutrientes. Por ello, es escasa antes de la menarquia y después de la menopausia y aumenta durante el periodo fértil, especialmente durante el embarazo, con predominio de los lactobacilos, que la protegen frente a la colonización por patógenos (Figura 1). La microbiota vaginal también varía durante el ciclo menstrual, observándose que la concentración de lactobacilos disminuye durante la regla, mientras otros microorganismos experimentan un incremento transitorio. *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri* y algunos otros lactobacilos constituyen la microbiota vaginal predominante en las mujeres fértiles. *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Atopobium*, *Streptococcus agalactiae* y *Candida* también colonizan la vagina, que puede contaminarse, además, por microorganismos entéricos y de la región perineal. Los lactobacilos protegen la vagina de las infecciones mediante el bloqueo de los receptores para los patógenos y la producción de ácido láctico, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y bacteriocinas.

La disminución de la concentración de lactobacilos en la vagina puede ser debida a causas fisiológicas, patológicas y relacionadas con terapias sistémicas y prácticas de prevención del embarazo, entre otras. La consiguiente elevación del pH y la disminución de la concentración de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> facilitan la infección vaginal durante el periodo fértil (vaginosis, vaginitis, papilomas e ITS) y la urinaria, especialmente tras la menopausia. El tratamiento de la infección vaginal puede llevarse a cabo con ácidos orgánicos, antibióticos y/o probióticos. La ventaja de estos últimos estriba en que regeneran la fisiología vaginal y en que, al multiplicarse en ella, provocan persistencia del efecto terapéutico.

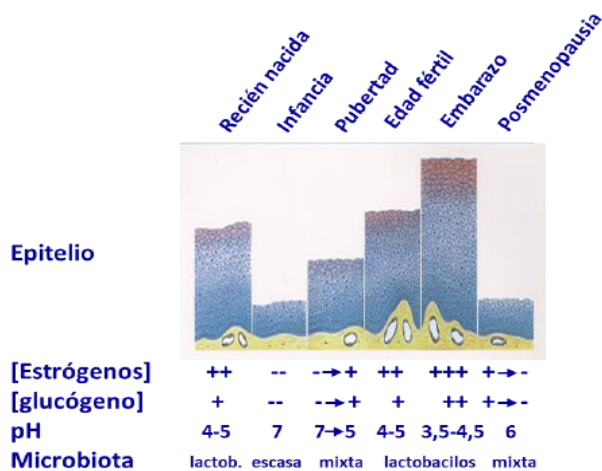


Figura 1. Efecto de la secreción de estrógenos sobre el ambiente vaginal a lo largo de la vida

**17.45-18.30. Probióticos: aplicaciones clínicas en la mujer gestante y lactante**

**Ponente: Juan Miguel Rodríguez. Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense. Madrid. jmrodriguez@vet.ucm.es**

Las mastitis se caracterizan por una alteración de la composición normal de la microbiota, permitiendo la proliferación de cepas potencialmente patógenas. El tratamiento convencional suele ser la administración de antibióticos de amplio espectro (cloxacilina, amoxicilina) por vía oral. Sin embargo, existe un número creciente de casos causados por cepas resistentes a estos y otros antibióticos y, en consecuencia, el tratamiento o no es eficaz o conduce a cuadros recurrentes. En este contexto, el uso de cepas probióticas aisladas de leche humana y con capacidad para restaurar el equilibrio en la microbiota mamaria y resolver la infección parece una estrategia atractiva como alternativa o complemento a la terapia antibiótica. Inicialmente, un ensayo piloto mostró el potencial del uso conjunto de *Lactobacillus* (*L.*) *salivarius* CECT 5713 y *L. gasseri* CECT 5714, dos cepas aisladas de la leche materna, para el tratamiento de las mastitis estafilocócicas. En ese estudio, 20 mujeres con dicha patología se dividieron al azar en dos grupos. Las del grupo probiótico ingirieron diariamente ~10 log<sub>10</sub> unidades formadoras de colonia (ufc) de una mezcla equitativa de ambas durante 4 semanas, mientras que las del grupo placebo recibieron únicamente el excipiente en el que se habían vehiculado las cepas. Los resultados mostraron que el producto probiótico resultaba eficaz para el tratamiento de las mastitis durante la lactancia. Un estudio posterior evaluó la eficacia de *L. salivarius* CECT 5713 y de otra cepa aislada de leche humana (*L. fermentum* CECT 5716) frente a la misma diana, con la novedad de que en este caso, su eficacia se comparó con la de la terapia antibiótica convencional. Para ello, un total de 352 mujeres con mastitis se dividieron al azar en tres grupos. Las mujeres de los grupos A (n = 124) y B (n = 127) ingirieron diariamente 9 log<sub>10</sub> ufc de *L. fermentum*

CECT 5716 o de *L. salivarius* CECT 5713, respectivamente, durante 3 semanas mientras que las del grupo C (n = 101; grupo control) recibieron el tratamiento antibiótico que le habían prescritos en sus respectivos centros de atención primaria. Sobre la base de los recuentos bacterianos, la valoración del grado de dolor percibido por las propias mujeres y la evolución clínica, la mejoría de las mujeres adscritas a cualquiera de los dos grupos probióticos fue significativamente mayor que la asociada al empleo de antibióticos. Más recientemente, ensayos controlados y aleatorizados han mostrado que *L. fermentum* CECT 5716 y *L. salivarius* PS2 eran capaces de reducir la carga estafilocócica en la leche de madres que sufrían dolor en el pecho durante la lactancia. El efecto de *L. salivarius* PS2 estuvo asociado a una reducción en el recuento de bacterias en las muestras de leche, en el recuento de leucocitos en las de leche y sangre, y nivel en la concentración de IL-8 en las de leche y en las concentraciones plasmáticas de algunos biomarcadores de estrés oxidativo. La caracterización del perfil metabólico de las muestras de orina de las mujeres con mastitis mostró un aumento del metabolismo energético tras el tratamiento con el probiótico. La aparición de lactosa en las muestras iniciales de orina y su desaparición tras la intervención con el probiótico confirman el efecto de la cepa PS2 en la normalización de la permeabilidad del epitelio mamario. Finalmente, un ensayo clínico reciente evaluó el potencial de *L. salivarius* PS2 para prevenir las mastitis cuando se administró por vía oral durante el embarazo a mujeres que ya habían sufrido mastitis después de, al menos, un embarazo previo.

## BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

- Agostinis-Sobrinho C, Gómez-Martínez S, Nova E, *et al.* Lifestyle patterns and endocrine, metabolic and immunological biomarkers in European adolescents: The HELENA study. *Pediatr Diabetes*. 2018 Nov 24. doi: 10.1111/pedi.12802. [Epub ahead of print]
- A.S.P.E.N. Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17(4):1SA–52SA.
- Al-Omran M, Groof A, Wilke D. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002837.
- Anderson ADG, Palmer D, MacFie J. Peripheral parenteral nutrition. *Br J Surg*. 2003; 90(9):1048–54.
- Arouca AB, Santaliestra-Pasías AM, Moreno LA, *et al.*; HELENA study group. Diet as a moderator in the association of sedentary behaviors with inflammatory biomarkers among adolescents in the HELENA Study. *Eur J Nutr*. 2018 Jul 4. doi: 10.1007/s00394-018-1764-4.
- Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*. 2012;4:759-81.
- August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(5):472–500.
- Birch EE, Khoury JC, Berseth CL, *et al.* The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children. *J Pediatr*. 2010; 156(6):902-6.
- Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, *et al.* Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:833–50.
- Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol*. 2013b;48:270-7.
- Chiva-Blanch G, Condines X, Magraner E, *et al.* The non-alcoholic fraction of beer increases stromal cell derived factor 1 and the number of circulating endothelial progenitor cells in high cardiovascular risk subjects: a randomized clinical trial. *Atherosclerosis*. 2014a;223:518-24.
- Diaz LE, Cano P, Jimenez-Ortega V, Nova E, Romeo J, Marcos A, Esquifino AI. Effects of moderate consumption of distilled and fermented alcohol on some aspects of neuroimmunomodulation. *Neuroimmunomodulation*. 2007;14(3-4):200-5. Epub 2007 Dec 5.
- Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, *et al.* Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;105:2836-44.
- El-Fakhri N, McDevitt H, Shaikh MG, Halsey C, Ahmed SF. Vitamin D and its effects on glucose homeostasis, cardiovascular function and immune function. *Horm Res Paediatr*. 2014; 81(6):363-78. doi: 10.1159/000357731. Epub 2014 Apr 26.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, *et al.* Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1–11.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2018; 368:1279–90.
- Gatti D, Idolazzi L, Fassio A. Vitamin D: not just bone, but also immunity. *Minerva Med* 2016;107(6):452-60. Epub 2016 Jul 21.
- González-Muñoz MJ, Garcimartín A, Meseguer I, *et al.* Silicic acid and beer consumption reverses the metal imbalance and the prooxidant status induced by aluminum nitrate in mouse brain. *J Alzheimers Dis*. 2017; 56(3): 917-27.
- Graell M, de Andrés P, Sepúlveda AR, *et al.* The adolescent onset anorexia nervosa study (ANABEL): Design and baseline results. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2018 Sep;27(3):e1739. doi: 10.1002/mpr.1739. Epub 2018 Aug 21.
- Guadarrama-López AL, Valdés-Ramos R, Martínez-Carrillo BE. Type 2 diabetes, PUFAs, and vitamin D: their relation to inflammation. *J Immunol Res*. 2014;2014:860703. doi: 10.1155/2014/860703. Epub 2014 Feb 24.
- Harbige LS. Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. *Lipids*. 2003;38:323-41.
- Harbige LS and Sharief M. Polyunsaturated fatty acids in

- the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Br J Nutr.* 2007;98: S46-S53.
- Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones (Athens).* 2014 Apr-Jun;13(2):163-81.
- Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, *et al.* Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 1997;2:133-156. Review. PMID:9168367.
- Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, *et al.* Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAS) and perinatal development. *Acta Paediatr.* 2001; 90(4):460-4.
- Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review: parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121(4): 970–1001.
- Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, *et al.* Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(1):1–9.
- Majdinasab N, Hamjoyan F, Taghizadeh M, *et al.* The effect of evening primrose oil on fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2018;14:1505-12.
- Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, *et al.* Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late onset sepsis in very low-weight neonates: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302(13):1421-8.
- Merino P, Santos-López JA, Mateos C, *et al.* Effects of nonalcoholic beer and its components silicon and hops in brain damage caused by aluminum intake. *Food Chem Toxicol.* 2018; 118:784-794.
- Mullen JL, Buzby GP, Matthews DC, Smale BF, Rosato EF. Reduction of operative morbidity and mortality by combined preoperative and postoperative nutrition support. *Ann Surg.* 1980;192(5):604–13.
- Nehme AE. Nutritional support of the hospitalized patient. *JAMA.* 1980;283(19):1906-8.
- Nutrición parenteral domiciliaria en España 2017. Informe del Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA Home and Ambulatory Artificial Nutrition (NADYA) Report. Home Parenteral Nutrition in Spain, 2017. *Nutr Hosp.* 2018;35(6):1491-6.
- Pantzaris M, Loukaides G, Ntzani E, *et al.* A novel oral nutraceutical formula of omega-3 and omega-6 fatty acids with vitamins (PLP10) in relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept clinical trial. *BMJ Open* 2013; 3:e002170. doi:10.1136/bmjopen-2012-002170.
- Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr.* 2009;28(4):365–77.
- Preedy VR, Watson R. (eds.). *The Mediterranean Diet: A Comprehensive Approach.* Elsevier. Amsterdam. 2015.
- Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, *et al.* Guide for Current Nutriepigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017;10(1-2):43-62.
- Reed GW, Leung K, Rossetti RG, VanBuskirk S, Sharp JT and Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with marine and botanical oils: an 18-month, randomised, and double-blind trial. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med* 2014: 857456.
- Rezapour-Firouzi S, Arefhosseini S, Ebrahimi-Mamaghani M, *et al.* Alteration of delta-6-desaturase (FADS2), secretory phospholipase-A2 (sPLA2) enzymes by hot-nature diet with co-supplemented hempseed, evening primrose oils intervention in multiple sclerosis patients. *Complement Ther Med.* 2015;23:652-7.
- Rivero M, Rodríguez-Palmero M. Ingredientes funcionales en las leches infantiles: componentes con influencia sobre el sistema inmune en el lactante. Actualización en Nutrición, Inmunidad e infección. 2011 (Marcos A ed.) Panamericana. Madrid; cap. 9; pp.67-75.
- Rivero M, Rodríguez-Palmero M; Moreno Muñoz JA. Diseño de nuevos alimentos con propiedades saludables: Importancia del microbioma. *SEBBM* 2016;189:26-30.
- Rivero Urgell M, Santamaria A. Oligosaccharides: application in infant food. *Early Hum Dev.* 2001;65 Suppl. S43-52.
- Rivero Urgell M, Santamaria Orleans A, Rodríguez-Palmero Seuma M. Importancia de los ingredientes funcionales en las leches y los cereales infantiles. *Nutr Hosp* 2005; 20:135-46.
- Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 2000;71 (6): 1682S-7s.
- Rueda R. The role of dietary gangliosides on immunity and prevention of infection. *Brit J Nutr.* 2007; 98 Suppl.1:68-73.
- Ruiz-Ojeda F, Plaza-Díaz J, Gil A. Effects of sweeteners on the gut microbiota: A review of experimental studies and clinical trials *Adv Nutr.* 2018 (in press).
- San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Livingstone KM, *et al.* Mediterranean Diet Adherence and Genetic Background Roles within a Web-Based Nutritional Intervention: The Food4Me Study. *Nutrients.* 2017;9(10):pii: E1107.
- Sánchez-Muniz FJ. Aceite de oliva, clave de vida en la Cuenca Mediterránea. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia.* 2007; 73:653-692
- Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016;53:52–67.
- Trujillo EB, Young LS, Chertow GM, *et al.* Metabolic and monetary costs of avoidable parenteral nutrition use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23(2):109–13.
- Twomey PL, Patching SC. Cost effectiveness of nutritional support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985;9(1):3–1.
- Zavaleta N, Kvistgaard AS, Graverholt G, Respicio G, Guija H, Valencia N, Lonnerdal B. Efficacy of the complementary food enriched with a milk fat globule membrane protein fraction on diarrhoea, anaemia and micronutrient status in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(5):561-8.