

CONTROVERSIAS en el uso de PROBIÓTICOS en grupos específicos: UCI y HEMATOLOGÍA

Carlota Salazar Santander

Servicio de Farmacia

Hospital Sant Joan de Déu

Oficina Técnica de evaluación (CatSalut)



II Jornada del Grup de Nutrició de Farmacèutics d'Hospital de Catalunya

09/05/2019



El ser humano alberga una media de 600 000 genes microbianos en el TGI

300 000 comunes a la mayoría de individuos → DIVERSIDAD

Es uno de los ecosistemas más densamente poblados de la Tierra

¿En qué se traduce?

Genes microbianos codifican proteínas à ≈ 20 000 funciones biológicas

Metabólicas

Recuperación de E en forma de AGCC
Producción de vitaminas
Favorecen absorción de calcio y hierro en colon

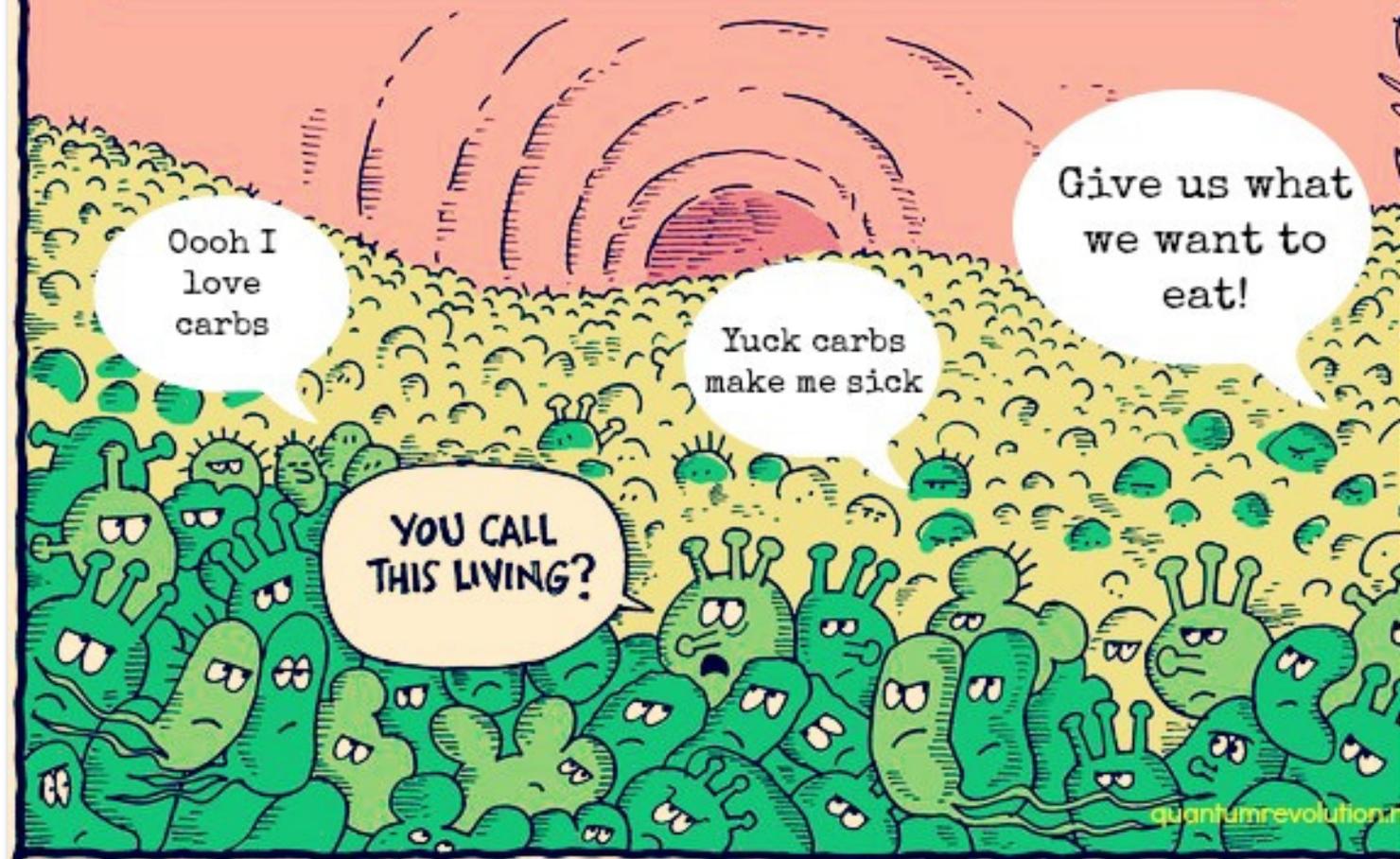
Protectoras

Frente a agentes infecciosos
Previenen sobrecrecimiento de patógenos oportunistas

Tróficas

Proliferación/diferenciación del epitelio intestinal
Desarrollo/modulación del sistema inmunitario

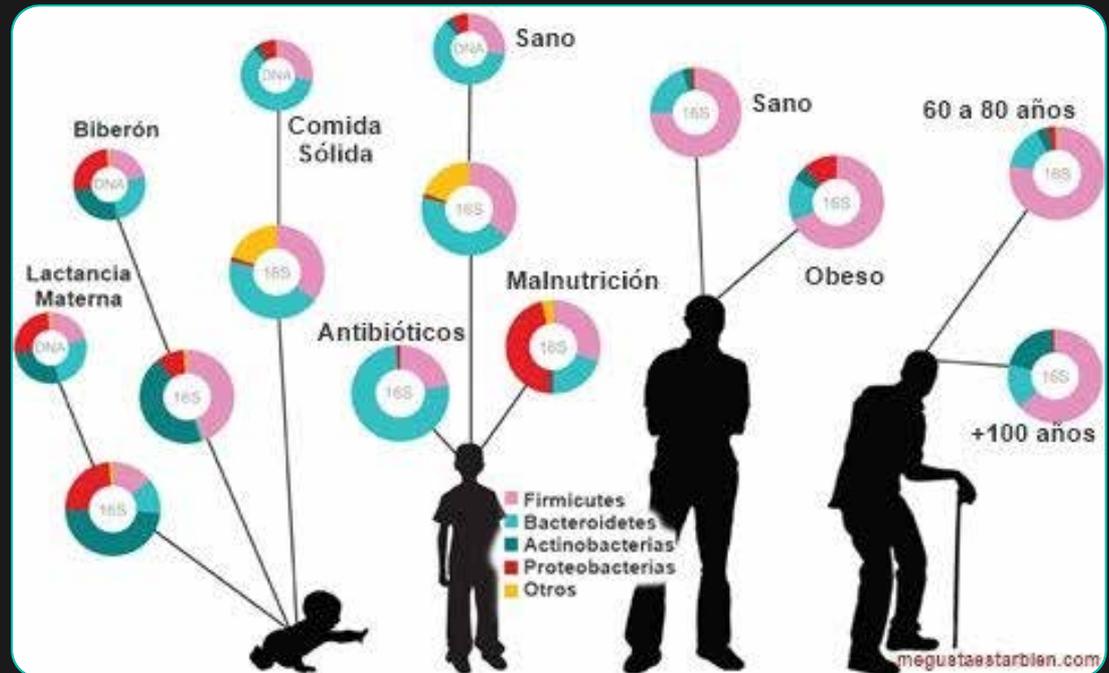
THE HUMAN MICROBIOME PROJECT SAYS THE HUMAN BODY HAS 100 TRILLION MICROSCOPIC LIFE FORMS LIVING IN IT.



RELACIÓN DE SIMBIOSIS à ¿Moneda de cambio? Hábitat y materia prima

Factores que afectan a la microbiota

- § Fisiológicos: edad
- § Ambientales
 - § Lactancia materna vs artificial
 - § Dieta
 - § Colesterol
 - § AGS
 - § Fibra
 - § Estrés
 - § Antibióticos
 - § Sueño
 - § Inflamación
 - § Malnutrición vs obesidad



Paciente crítico y disbiosis

Objetivo
Restaurar
permeabilidad e
inmunidad

Hipotensión
Hipomotilidad
intestinal
↑ Hormonas estrés
Antibióticos
Desnutrición



Probióticos
Fibra dietética
à Bacterias saludables
Prebióticos
Organismos vivos
Simbióticos
Probióticos +
prebióticos

Principales complicaciones

Incidencia

Diarrea secundaria a ATB (Morrow et al. Curr Opin Crit Care 2009)

25%

Infección nosocomial (Oudhuis et al. Intensive Care Med 2011)

17%

Neumonía asociada a ventilación mecánica (Wang et al. PLoS ONE 2013)

25% (9-27%
intubados)

Comparación microbiota paciente crítico vs individuo sano

Bifidobacterium y *Lactobacillus*
disminuyen a costa de
incrementar *Pseudomonas* y
Staphylococcus

Table 2 Fecal Flora in Patients with Severe SIRS

	SIRS patients	Normal
Total obligate anaerobes	8.3 ± 2.3*	10.5 ± 0.5
<i>Bacteroidaceae</i>	7.3 ± 3.0*	10.1 ± 0.4
→ <i>Bifidobacterium</i>	4.8 ± 3.3*	9.6 ± 0.7
<i>Clostridium</i>	2.1 ± 1.0	2.1 ± 0.7
<i>Veillonella</i>	3.1 ± 1.8*	7.0 ± 1.2
Total facultative anaerobes	7.8 ± 1.4	7.5 ± 0.4
→ <i>Lactobacillus</i>	2.7 ± 1.5*	5.0 ± 1.0
<i>Enterobacteriaceae</i>	4.1 ± 2.7*	7.4 ± 0.8
<i>Enterococcus</i>	6.4 ± 2.5	7.0 ± 0.9
<i>Staphylococcus</i>	5.3 ± 1.7*	2.7 ± 0.8
<i>Pseudomonas</i>	2.8 ± 1.4*	ND
<i>Candida</i>	2.5 ± 1.0	2.0 ± 0.5

Log₁₀ counts/g feces; * p < 0.05 vs Normal; Data as mean ± SD, ND, not detected.

Research

Open Access

Adhesion of the probiotic bacterium *Lactobacillus plantarum* 299v onto the gut mucosa in critically ill patients: a randomised open trial

Bengt Klarin¹, Marie-Louise Johansson², Göran Molin³, Anders Larsson⁴ and Bengt Jeppsson⁵

CONCLUSIONES

Probióticos sobreviven a su paso por tracto GI y colonizan mucosa rectal en paciente crítico

Lp diario durante tto ATB

Lactobacillus > Enterobacteriaceae

Cultivos negativos → Efecto barrera, SI

Methods After randomisation, nine enterally fed, critically ill patients treated with broad-spectrum antibiotics received an oatmeal formula fermented with Lp 299v throughout their stay in the intensive care unit; eight patients served as controls. Biopsies of the rectal mucosa were made at admission and then twice a week, and the biopsies were analysed blindly.

Conclusion This study shows that Lp 299v could survive the passage from the stomach to the rectum and was able adhere onto the rectal mucosa also in critically ill, antibiotic-treated patients.

Pero de la teoría a la práctica...

§ Obj: demostrar la no inferioridad de LAB vs SDD (polimixina+gentamicina+amfotericina B)

§ Variable ppal: tasa infección (dif < 12%)

§ Resultados:

§ N=254 pacientes UCI

§ Infecciones adquiridas en UCI

§ 31% LAB vs 24% SDD
(OR=1,68;p=0,10)

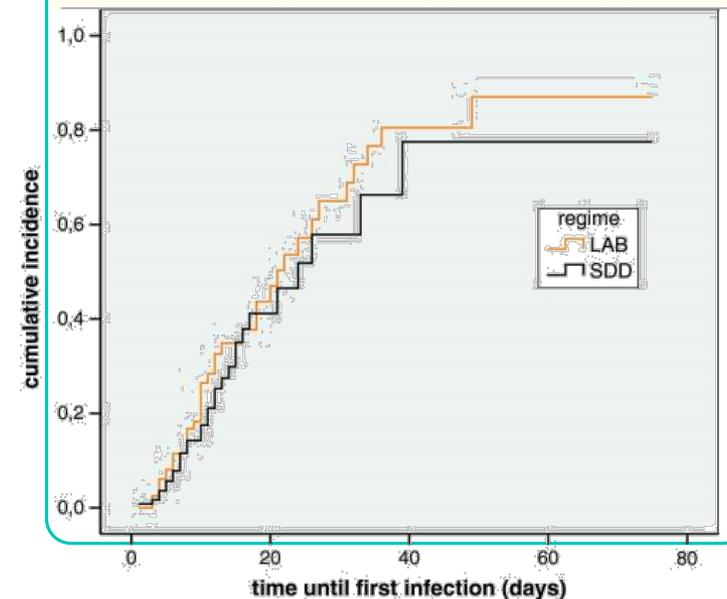
§ Mortalidad

§ 26% (OR=0,99;p=0,97)

§ Uso adicional de ATB

§ 141,7 LAB vs 108,7 SDD
(p=0,008)

Type of infection	LAB group (n = 130)	SDD group (n = 124)
Total events (%)*	67 (100)	42 (100)
Ventilator-associated pneumonia (%)	10 (14.9)	9 (21.4)
Pneumonia ^a (%)	2 (3.0)	–
Urinary tract infection (%)	30 (44.8)	8 (19.0)
(Catheter-related) bloodstream infection (%)	16 (23.9)	16 (38.1)
Wound infection (%)	2 (3.0)	3 (7.1)
Intra-abdominal infection (%)	4 (6.0)	3 (7.1)
Other ^b (%)	3 (4.5)	3 (7.1)
Number of infections**		
Patients with 0 infections (%)	90 (69.2)	94 (75.8)
Patients with 1 infection (%)	23 (17.7)	20 (16.1)
Patients with 2 infections (%)	12 (9.2)	9 (7.3)
Patients with ≥3 infections (%)	5 (3.8)	1 (0.8)



Primeros datos de probióticos en UCI

- § 2009: Morrow recoge datos de eficacia y seguridad de probióticos centrados exclusivamente en pacientes críticos.
 - § **Diarrea por *C.difficile***: Dendukuri et al. y Lawrence et al. no sugieren beneficio, pero importantes limitaciones metodológicas (n pequeña, potencia).
 - § **Pancreatitis aguda**: no diferencias en infecciones (30 vs 28%).
 - § Besselink et al: > mortalidad (16 vs 6%) debida a > isquemia intestinal en grupo tto (6 vs 0%) → Metaanálisis con 4 EC no encuentra diferencias.
 - § **Neumonía asociada a ventilación mecánica**: Forestier et al. retrasan colonización por Pseudomonas con administración oral de Lactobacillus, pero McNabb et al. no observa reducción de NAVM.
 - § **Sepsis**: Kotzampassi et al, Olah et al y Spindler et al. muestran menores tasas de infección en pacientes politraumatizados.

Impacto de probióticos en UCI

§ 2013: Universidad de York lleva a cabo metaanálisis con 13 EC (2002 en adelante)

Variable principal

Mortalidad por cualquier causa en UCI

Variables secundarias

Mortalidad por cualquier causa hospitalaria

Infecciones adquiridas en UCI

Incidencia de diarrea

Duración de VM

Duración de la estancia en UCI

Duración de la estancia hospitalaria

§ Intervención: 2/3 combinación cepas (*Lactobacillus*), resto 1

§ Dosis: 2×10^9 – 9×10^{11} UFC/día

§ Administración: oral por SNG o aplicación tópica en orofaringe

Resultados del meta-análisis

§ 7 EC doble ciego y 6 abiertos → N=1469 pacientes (28-259)

§ 50% incluyen pacientes con VM

No se observan diferencias estadísticamente significativas en mortalidad por cualquier causa en UCI (9 EC) ni hospitalaria (8 EC)

Incidencia de NAVM menor en el grupo tratado con probióticos (OR=0,58; IC95%:0,42, 0,79), con estancia más corta en UCI (-1,49 días; IC95%:-2,12, -0,87)

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para el resto de variables secundarias

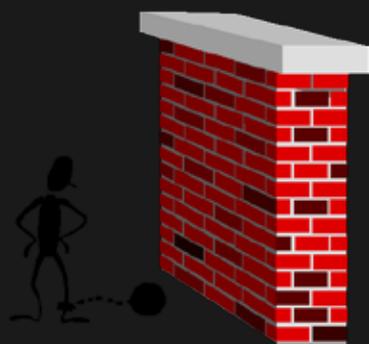
Autores sugieren mayor beneficio en pacientes quirúrgicos y de trauma

¿Utilidad en prevención de infecciones distintas de NAVM?



Limitaciones objeto de controversia

Reciente meta-análisis (Weng et al. 2017) con 13 EC (N=1969) obtiene resultados similares en reducción de NAVM (RR=0,73; IC95%: 0,60, 0,89; P=0,002), pero no confirma reducción de la duración de la estancia en UCI (-2,40 días; IC95%: -6,75, 1,95; P=0,28)



- § Diseño (muestra pequeña), baja calidad EC
- § Falta de precisión por número limitado de EC incluidos
 - § ¿Falsos negativos?
- § Uso de diferentes especies, cepas, dosis y combinaciones
- § Difícil interpretación por heterogeneidad à ¿Validez?

¿Y en el paciente quirúrgico?

234,2 M IQ/año

5% infección SQ

Morbimortalidad post-IQ

Obj: valorar efectividad, coste-efectividad y calidad de vida de suplementación perioperatoria con pro/simbióticos à Meta-análisis (2016): 34 EC (n=2634)

- o Variable ppal: infección SQ
 - o Pro/simbióticos perioperatorios disminuyeron ISQ en un 35% (RR=0,65;IC95%:0,51, 0,84;p=0,0007)
- o Variables secundarias:
 - o < duración tto ATB, estancia UCI, hospitalaria y defecación y motilidad GI + tempranas
 - o < incidencia diarreas y distensión abdominal à **SEGURIDAD**
 - o < costes hospitalarios totales
 - o Mejor GIQoL a los 1, 3 y 6 meses



Hilando más fino: probióticos y cirugía GI

§ 38 EC (N=2511)

§ Variable ppal:

§ - infecciones post-IQ
(OR=0,35; IC95%:0,24-0,50)

§ Variables secundarias:

§ -3,2 días estancia hospital

§ -3,4 días tto ATB

§ Estancia UCI, mortalidad =



Brief Communication

aspen LEADING THE SCIENCE AND PRACTICE OF CLINICAL NUTRITION
American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

Effect of Perioperative Probiotics and Synbiotics on Postoperative Infections After Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review With Meta-Analysis

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition
Volume 41 Number 6
August 2017 1051–1062
© 2016 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
DOI: 10.1177/0148607116629670
journals.sagepub.com/home/pen
SAGE

Zhiping Yang, PhD^{1,2*}; Qiong Wu, MD, PhD^{1*}; Yunfang Liu, MD, PhD²; and Daiming Fan, MD, PhD^{1,2}

Abstract

Background: Bacterial infection following gastrointestinal surgery remains a common morbidity. The aim of this study was to estimate the effect of the perioperative use of probiotics and synbiotics on postoperative infections. **Materials and Methods:** We searched PubMed, Embase, and the Cochrane Library to identify pertinent randomized controlled trials (RCTs). The primary outcome was postoperative infection rate. The secondary outcomes were length of hospital and intensive care unit (ICU) stay, length of antibiotic therapy, and mortality. The pooled outcomes were calculated using random effects models. **Results:** Twenty-eight RCTs involving 2511 patients were included in this systematic review. The incidence of infectious complications was lower among patients who received probiotics/synbiotics than among the controls (odds ratio [OR] = 0.35; 95% confidence interval [CI], 0.24–0.50), particularly regarding respiratory (OR = 0.44; 95% CI, 0.28–0.68), urinary tract (OR = 0.30; 95% CI, 0.16–0.55), and wound infections (OR = 0.58; 95% CI, 0.42–0.80). The lengths of hospital stay (mean difference [MD] = –3.20; 95% CI, –4.87 to –1.54) and duration of antibiotic therapy (MD = –3.40; 95% CI, –4.67 to –2.13) were shorter for patients who received probiotics/synbiotics than for controls. There were no significant differences in mortality (OR = 1.19; 95% CI, 0.52–2.74) or length of ICU stay (MD = –0.46; 95% CI, –1.07 to 0.14) between the compared groups. **Conclusion:** Probiotics and synbiotics may prevent postoperative infections in patients undergoing gastrointestinal surgery. However, the results need to be interpreted with caution due to the risk of bias in the included studies and the potential publication bias. (*JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41:1051-1062)

¿Qué opinan las guías?

§ No hay consenso

§ CCCNCP 2013

§ SCCM+ASPEN 2016

§ Organización Mundial Gastroenterología 2017

Question: Should patients with severe acute pancreatitis receive probiotics?

L5. We suggest that the use of probiotics be considered in patients with severe acute pancreatitis who are receiving early EN.

[Quality of Evidence: Low]

3.11 Nonalcoholic fatty liver disease

- The usefulness of certain probiotics as a treatment option to mitigate steatohepatitis has been proven through a number of randomized clinical trials in adults and children. Probiotics provided improvements in the outcomes of homeostasis model of assessment (HOMA) scores, blood cholesterol, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and liver function tests—alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). Further studies are needed to confirm long-term benefits.

3.12 Prevention of systemic infections

- There is insufficient evidence to support the use of probiotics and synbiotics in critically ill adult patients in intensive-care units.

Although it is outside the scope of this guideline, it may be of interest to readers to note that probiotics and prebiotics have been shown to affect several clinical outcomes that are outside the normal spectrum of gastrointestinal disease. Emerging evidence suggests that gut microbiota may affect several non-gastrointestinal conditions, thereby establishing a link between these conditions and the gastrointestinal tract. Numerous studies have shown that probiotics can reduce bacterial vaginosis, prevent atopic dermatitis in infants, reduce oral pathogens and dental caries, and reduce the incidence and duration of common upper respiratory tract infections. The net benefit of probiotics during the perinatal period in preventing allergic disease has led to a World Allergy Organization recommendation on probiotic use during pregnancy, breastfeeding, and weaning in families with a high risk of allergic disease. Probiotics and prebiotics are also being tested for the prevention of some manifestations of the metabolic syndrome, including excess weight, type 2 diabetes, and dyslipidemia.

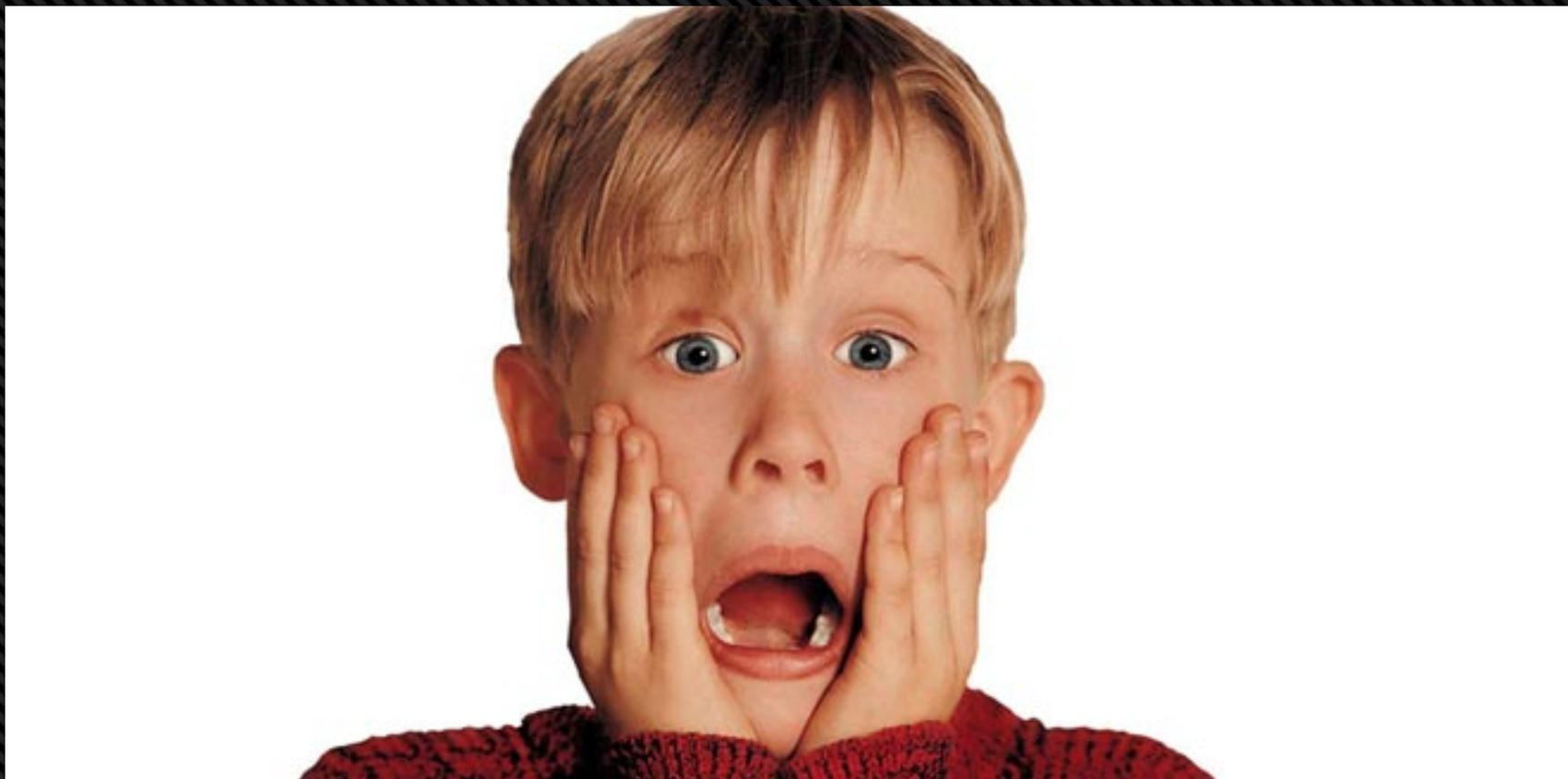
Early vs delayed supplemental PN¹²

NA as new section in 2013

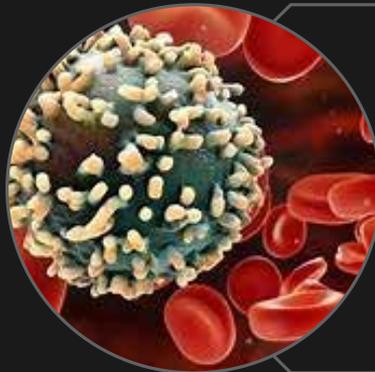
supplementation in critically ill patients.

We **strongly recommend** that early supplemental PN and high IV glucose **not be used** in unselected critically

¿Probióticos en Hematología?



Probióticos y Hematología



VIH activa GALT à Disminución CD4 à > replicación viral
Interés probióticos à mecanismo inmunomodulador
Restauración del SI: incremento CD4 con - diarreas, náuseas?



Estudio PROSPERO

Probióticos podrían reducir diarrea y duración de fiebre
EC fase 2 à evaluar efecto F inmunomoduladores en
microbioma

¿Y por qué no en trasplantados?

Curr Hematol Malig Rep. 2016 February ; 11(1): 19–28. doi:10.1007/s11899-016-0302-9.

Microbiota Manipulation With Prebiotics and Probiotics in Patients Undergoing Stem Cell Transplantation

Tessa M. Andermann¹, Andrew Rezvani², and Ami S. Bhatt^{2,3,4}

- § ATB como pilar de tto
- § Disbiosis + infecciones oportunistas + MR

¿Qué proponen?

Terapia de precisión con ATB dirigidos + dieta + prebióticos + probióticos + TMF

¿Ciencia ficción?

TRANSPLANTATION

CME Article

Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut

Kazuhiko Kakihana,^{1,*} Yuki Fujioka,^{2,3,*} Wataru Suda,^{4,5,*} Yuho Najima,¹ Go Kuwata,⁶ Satoshi Sasajima,⁷ Iyo Mimura,⁸ Hidetoshi Morita,⁸ Daisuke Sugiyama,² Hiroyoshi Nishikawa,² Masahira Hattori,^{4,9} Yutaro Hino,¹ Shuntaro Ikegawa,¹ Keita Yamamoto,¹ Takashi Taya,¹⁰ Noriko Doki,¹ Koichi Koizumi,⁶ Kenya Honda,^{5,7,11} and Kazuteru Ohashi¹

Table 1. Patient characteristics, AEs, and response

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age, y/Sex	64/Female	44/Female	48/Male	42/Male
Diagnosis	AML	AML with 3q26.2 abn	MK-AML	AML-MRC
Indication for FMT	Resistant	Resistant	Dependent	Resistant
GVHD stage (overall)				
Gut	1	4	1	2*
Skin	0	0	0	0
Liver	0	3	3	1
GVHD grade (overall)	II	III	II	IV†
GVHD stage at start of FMT				
Gut	1	4	1	2*
Skin	0	0	0	0
Liver	0	0	0	1
GVHD grade at start of FMT	II	III	II	IV†
Initial treatment dose of steroid	2 mg/kg mPSL	2 mg/kg mPSL	>2 mg/kg mPSL	1-2 mg/kg mPSL
Dose of steroid at start of FMT	1 mg/kg mPSL	1 mg/kg mPSL	>2 mg/kg mPSL	2 mg/kg mPSL
Treatment of GVHD other than systemic steroid	FK, beclomethasone	FK, beclomethasone, octreotide, loperamide, fentanyl	FK, beclomethasone	FK, beclomethasone, octreotide
Infectious complications and treatment at start of FMT				
<i>Clostridium difficile</i> toxin	—	—	—	—
Comorbid infection	CMV antigenemia	IPA CMV retinitis	IPA	Sepsis (catheter infection) CMV enteritis
Antibiotics	ST, TAZ/PIPC	LVFX	CFPM + VCM	CFPM
Cessation of antibiotics	Yes (TAZ/PIPC)	Yes	Yes	No
Antifungals	MCFG	VRCZ	L-AmphB	MCFG
Antivirals	Foscarnet	Ganciclovir (intraocular) Foscarnet	Aciclovir	Foscarnet
AEs (grade)				
First FMT	<u>Abdominal pain (1)</u>	<u>Belch (1)</u> <u>Pharyngolaryngeal pain (1)</u> <u>Diarrhea (2)</u> Hypokalemia (L-AmphB induced) (2)	<u>Diarrhea (1)</u> Anemia (2→3)‡ Thrombocytopenia (3→4)‡	Hypoxia (2) Delirium (1) Lower GI hemorrhage (1) Hypothyroidism (1)
Second FMT	<u>Abdominal pain (1)</u> <u>Pharyngolaryngeal pain (1)</u> <u>Nausea (1)</u>	<u>Abdominal pain (1)</u> <u>Pharyngolaryngeal pain (1)</u> <u>Diarrhea (2)</u>	NA	γGTP‡ (1→2) <u>Abdominal pain (1)</u> Fever (1)‡ Blood bilirubin increased (1→3) γGTP‡ (2→3) PAF (1) TA-TMA (2)§
Response	Complete response	Complete response	Complete response	Partial response

Mayoría de EA grado 1-2



¿Qué recomendaciones encontramos?

ESPEN 2016		Instituto Nacional del Cáncer
C2 – 5	Radiation-induced diarrhea: probiotics	El consumo de probióticos se ha vuelto más común dentro y fuera del campo del tratamiento del cáncer. En investigación sólida se demostró que los pacientes toleran bien la administración de suplementos de probióticos durante la radioterapia o la quimioterapia, y que se logra prevenir la diarrea causada por la radiación y la quimioterapia, en especial en quienes reciben radiación dirigida al abdomen. ^[11-13] Por lo tanto, <u>si un paciente recibe radiación en el abdomen o un quimioterapéutico que causa diarrea como efecto secundario común, quizá sea beneficioso comenzar con un suplemento de probiótico en el momento de iniciar la terapia.</u>
Strength of recommendation	<i>There are insufficient consistent clinical data to recommend probiotics to reduce radiation-induced diarrhea.</i>	
Level of evidence	Low	
Questions for research	Effect of probiotics on radiation-induced diarrhea and treatment completion rate	

Durante y después de un trasplante de médula ósea

La flora gastrointestinal habitual es la principal fuente de infecciones en el postrasplante inmediato. El daño producido sobre la mucosa intestinal por el tratamiento de acondicionamiento (mucositis) permite el paso de bacterias desde el tracto digestivo hacia la sangre. Para evitarlo, desde el inicio del acondicionamiento se administran fármacos capaces de descontaminar el tracto digestivo, así como dietas con alimentos esterilizados o, con más frecuencia, **dietas con bajo contenido bacteriano. Estas últimas, mejor toleradas que las estériles, consisten en administrar todos los alimentos cocinados o, de no estarlo, convenientemente lavados o pelados.**

Por ejemplo, en este tipo de dietas, quedan prohibidos:

- la leche, yogures, quesos y otros productos lácteos no pasteurizados (incluido el kéfir)
- quesos con moho tipo roquefort, gorgonzola, queso azul...



Lactobacillus VS *Saccharomyces*

<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Bacteria láctica (Dominio Firmicutes)	Cepa de levadura Reino: Fungi

Gran mayoría de los estudios comentados realizados con *Lactobacillus*



Dic
2017

Fungemia
Pirexia

CI si CVC,
UCI, IS

Take home message

Pro-pre-simbióticos:

- Metabolismo y nutrición
- Prevención colonización patógenos
- Sistema inmunológico

Disbiosis múltipl

Hematología:

Estudio ef. inmunomodulador:

- EICH post-TP
- VIH → Aumento CD4
- Cáncer
 - Inmunoterapia – Microbioma
- Diarreas post-RT

Falta consenso
Necesarios más estudios

UCI:

- 25% diarrea/17% infección
- Probióticos - ↓ NAVM, ISQ
- Evidencia inconsistente
- Falta consenso
- Necesidad de EC bien diseñados

Bifidobacteria
Lactobacillus



Pseudomonas
Staphylococcus



