



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

Facultad de
Ciencias de la Salud
de Soria

GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

Efecto de la suplementación con probióticos en la salud intestinal en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Ainhoa Vozmediano Riaño

Tutelado por: Juan F. Mielgo Ayuso

Soria, 27 de mayo de 2020

-El doctor del futuro no tratará más al ser humano con drogas; curará y prevendrá las enfermedades con la nutrición. -Thomas Edison.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La inflamación sistémica, la translocación microbiana y la disbiosis en el microbiota del intestino son las consecuencias del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) más frecuentes y que aumentan la morbi-mortalidad de las personas que las padecen. Para mejorar estos efectos se está comenzando a estudiar el campo de la suplementación con diversos géneros y cepas de probióticos, con el objetivo de observar los beneficios que podrían tener en la salud intestinal de este tipo de pacientes. En los últimos años se ha descrito la eficacia de algunos géneros de probióticos, pero con resultados no concluyentes.

OBJETIVO: Evaluar los efectos de la suplementación con probióticos en la salud intestinal en pacientes con VIH.

METODOLOGÍA: El estudio es una revisión sistemática, realizada a partir de una búsqueda estructurada siguiendo el flujograma *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), en bases de datos como WOS, Cinhal, Dialnet, SciELO y Pubmed, utilizando el modelo de preguntas PICO y descriptores como *HIV/ AIDS, Probiotics, Lactobacillus, Interleukin-6, Inflammation* y *Bacterial Translocation*. Se seleccionaron estudios publicados desde enero de 2010 hasta abril de 2020 en español, inglés o portugués.

RESULTADOS: Se seleccionaron 10 artículos. El género de pacientes predominante era el masculino, y el rango de edad estaba entre los 30-40 años. La mayoría de los estudios seleccionaron pacientes que presentaban una carga viral indetectable y recibían tratamiento antirretroviral. Todos los artículos coinciden en estudiar la efectividad de la terapia con diferentes géneros de probióticos en la salud intestinal de pacientes con VIH. Se observó como tras la aplicación de esta terapia con diferentes géneros, 6 estudios mostraron mejoras en la inflamación y morfología intestinal, 3 en la translocación bacteriana y 1 de ellos no mostró ningún efecto.

CONCLUSIONES: La suplementación con diferentes géneros de probióticos en pacientes con VIH disminuyó marcadores de translocación microbiana e inflamación relacionados con la progresión de la enfermedad. Además, se observaron cambios beneficiosos en la morfología y microbiota intestinal. Por lo que la terapia con probióticos mejoraría la salud intestinal en pacientes con VIH.

PALABRAS CLAVE: “Translocación bacteriana”, “VIH/SIDA”, “Inflamación”, “Probióticos”.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Epidemiología del VIH	1
1.2	Fisiopatología del VIH.....	2
1.3	Relación entre la nutrición y el VIH.....	4
1.4	Microbiota, probióticos y sistema inmunitario.....	6
2.	JUSTIFICACIÓN.....	7
3.	OBJETIVOS	8
3.1	General	8
3.2	Específicos	8
4.	METODOLOGÍA.....	8
4.1	Estrategia de búsqueda	8
4.2	Criterios de inclusión y exclusión	9
4.3	Selección de estudios	9
4.4	Variables incluidas.....	9
5.	RESULTADOS	10
5.1	Búsqueda principal.....	10
5.2	Parámetros de estudio	12
5.2.1	Parámetros de inflamación a nivel sistémico.....	14
5.2.2	Parámetros de translocación bacteriana	17
5.2.3	Cambios de la microbiota y morfología intestinal	19
6.	DISCUSIÓN.....	21
6.1	Limitaciones, fortalezas y futuras líneas de investigación	23
7.	CONCLUSIONES	23
8.	APLICACIONES PRÁCTICAS	23
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	24

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.....	12
-------------------------------------------------------------	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación por estadios del VIH.....	3
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión	9
Tabla 3. Bases de datos y palabras clave empleadas en cada una de ellas	10
Tabla 4. Artículos seleccionados en las diferentes bases de datos.....	11
Tabla 5. Estudios incluidos en la revisión sistemática relacionados con la suplementación con probióticos en la inflamación a nivel sistémico en pacientes con VIH	15
Tabla 6. Estudios incluidos en la revisión sistemática relacionados con la suplementación con probióticos en la translocación bacteriana a nivel intestinal en pacientes con VIH.....	18
Tabla 7. Estudios incluidos en la revisión sistemática relacionados con la suplementación con probióticos y cambios en la microbiota y morfología intestinal en pacientes con VIH	20

GLOSARIO

- 16 s rDNA: ARN ribosomal 16S
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- ARN: Ácido ribonucleico
- ARNm: Ácido ribonucleico mensajero
- CDC: Centers for Disease Control
- CV: Carga viral
- DeCS: Descriptores en Ciencias de La Salud
- DHA: Ácido docosahexaenoico
- EPA: Ácido eicosapentaenoico
- GALT: Tejido Linfoide Asociado al Intestino
- GLA: Ácido gamma linolénico profundo
- Hs-CRP: Prueba de sangre de proteína C reactiva de alta sensibilidad
- IFABP: Proteína fijadora de ácidos grasos intestinal
- IFN- γ : Interferón gamma
- IgA: Inmunoglobulina A
- IgE: Inmunoglobulina E
- IgG: Inmunoglobulina G
- IL-1 β : Interleucina 1
- IL-6: Interleucina 6
- IL-8: Interleucina 8
- IL-10: Interleucina 10
- IL-12: Interleucina 12
- INF- γ : Interferón gamma
- LBP: Proteína Fijadora de Polisacáridos
- LPS: Lipopolisacáridos
- MeSH: Medical Subjects Headings
- NK: Natural Killer
- ONUSIDA: Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el SIDA
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PET: Tomografía por Emisión de Positrones
- CRP: Proteína C reactiva
- sCD14: Forma soluble de CD14
- SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- SNP: Sistema Nervioso Periférico
- TAR: Tratamiento Antirretroviral
- TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa
- UFC/mL: Unidad Formadora de Colonias por mililitro
- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- WOS: *Web of Sciences*

1. INTRODUCCIÓN

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA), son una pandemia cuyos inicios se remontan al año 1981, donde se diagnosticaron los primeros pacientes en Estados Unidos¹. Los pacientes con VIH/SIDA presentan una pérdida de peso debida a la terapia farmacológica que puede cursar con una desnutrición y llegar a una caquexia, asimismo suelen mostrar síntomas como alteraciones digestivas y del gusto². Esta situación afecta a la ingesta de alimentos y conlleva efectos asociados en la evolución de la enfermedad, que incrementan la mortalidad y disminuyen la supervivencia. Por ello, desde las primeras fases de la infección es imprescindible el apoyo nutricional para conseguir evitar carencias en la dieta, ya que esto puede mejorar los resultados sanitarios en pacientes con VIH, reduciendo la incidencia de complicaciones y retrasando la progresión de la enfermedad³.

1.1 Epidemiología del VIH

El VIH se reconoció por primera vez en Estados Unidos (San Francisco y Los Ángeles) en 1981, debido al aumento de muertes a causa de infecciones y cánceres inusuales en hombres con antecedentes de relaciones homosexuales y personas que hacían uso de drogas endovenosas¹. Desde el inicio de esta enfermedad los casos a nivel mundial fueron incrementándose. En las últimas estadísticas notificadas por el programa conjunto de Naciones Unidas sobre el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (ONUSIDA), indican que a finales del 2018 había 37,9 millones de personas que vivían con VIH, y que 770.000 personas murieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA⁴.

Hay que destacar que la prevalencia de VIH entre países es muy variable, ya que África Oriental y Meridional es el mayor foco de infección con un recuento total a finales del 2018 de 20,6 millones de personas infectadas, de las cuales en este último año fueron diagnosticadas 800.000 casos nuevos, y entre estas el 11,3% eran niños menores de 14 años. Las consecuencias son devastadoras, ya que 310.000 personas murieron⁴. En concreto, zonas como África subsahariana, son las regiones más afectadas por la epidemia, ya que a pesar de albergar poco más del 10% de la población a nivel mundial, se dan más del 72% de las nuevas infecciones⁵.

Respecto a la edad de las personas que vivían con VIH en 2018, el 95,5% eran adultos, y el 4,5% eran niños menores de 15 años⁶. Del total de pacientes infectados de VIH, únicamente el 79% conocía su estado serológico con respecto a la enfermedad, un 62% tenía acceso al tratamiento, y un 53% había logrado la supresión viral, mientras que 8.1 millones de personas no sabían que vivían con VIH⁴. Respecto al género, el predominante es el masculino en los países desarrollados como América del Norte, América Latina y Europa⁷. En cambio, en países subdesarrollados como África subsahariana, 4 de cada 5 infecciones se dan en mujeres adolescentes de entre 15 y 19 años⁴, y en el este y sur de África el 79% de las infecciones de VIH se dieron en mujeres jóvenes de entre 10-19 años⁸. Respecto al método de transmisión sexual entre varones, el más relevante es entre hombres homosexuales y bisexuales⁹. En cambio, en mujeres mediante la transmisión heterosexual. La raza predominante es la negra en ambos sexos^{9,10}.

En España, los primeros casos se identificaron en el 1982¹¹. Desde entonces se ha diagnosticado a 85.000 personas de VIH y han muerto 60.000 debido a esta enfermedad. A día de hoy, se estima que viven aproximadamente 145.000 personas con VIH¹². Según el informe

publicado por el Sistema Nacional de Información de Salud, se notificaron a finales del 2018 3.244 nuevos diagnósticos de VIH y 415 casos de SIDA. La población masculina es la más afectada, siendo el método de transmisión más predominante las relaciones homosexuales. El grupo de edad de mayor relevancia en el caso de VIH es de 30-34 años, y de SIDA 40-49 años, no hay casos diagnosticados en niños¹³.

Pero existen cifras alentadoras a nivel mundial, ya que desde el pico alcanzado en 1997 las infecciones por VIH se han reducido en un 40%. Y desde hace 10 años se redujeron en un 16%. Además en niños descendieron un 41%⁴. A nivel nacional la tendencia a su vez es descendente, debido a los tratamientos antirretrovirales que existen desde el 1990¹³. Así, el tratamiento antirretroviral (TAR) ha sido un gran avance ya que ha cambiado el pronóstico de una muerte inevitable, a convertirlo en una enfermedad crónica. A su vez, se ha aumentado un 84% la disponibilidad de esta terapia en el mundo¹. A día de hoy, 124.831 (84%) pacientes la reciben¹⁴. Gracias a ello, desde el 2000 las infecciones por VIH disminuyeron en un 35% y se redujeron un 42% de las muertes desde el 2004¹.

1.2 Fisiopatología del VIH

El SIDA es causado por dos lentivirus, los Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 y 2 (VIH-1 y VIH-2), cuyo origen de transmisión se dio por primera vez en chimpancés, en la zona de Camerún¹⁵. La investigación y el conocimiento de esta enfermedad ha permitido diferenciar los pacientes en tres grandes grupos: los infectados con VIH asintomáticos o portadores capaces de vivir un largo periodo de tiempo sin manifestaciones clínicas de la enfermedad, los sintomáticos, que son los que presentan síntomas o enfermedades relacionadas con el VIH, y los pacientes con SIDA, que son aquellos que presentan algunas complicaciones incluidas en la definición de SIDA^{16,17}.

El VIH causa una infección de evolución crónica, que afecta al sistema inmunológico y altera la capacidad de dar una respuesta inmunitaria adecuada, con etapas con una clínica muy silentes y otras fases con manifestaciones más obvias^{16,18}. El VIH infecta las células con receptor CD4, en especial los linfocitos T CD4+, por lo que empiezan a disminuir lentamente, dando lugar al agotamiento inmunológico debido a la replicación viral¹. Al progresar la inmunodeficiencia, los recuentos de linfocitos T CD4+ acaban siendo inferiores a 200 células/mm³, es entonces cuando se considera que la persona tiene SIDA¹⁷. La primera identificación se dio en 1981¹, y la definición de SIDA se ha ido perfeccionando a lo largo de los años, pero actualmente se usa la versión revisada y aceptada por *Centers for Disease Control (CDC)* de 1987, que incluye como casos a personas con algunas enfermedades indicadoras de SIDA^{17,19} (Anexo 1).

Respecto al sistema de clasificación, se han presentado varios, como el de la CDC/ Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1986²⁰ y revisado en 1997, basado en las manifestaciones clínicas de la infección de VIH. También se realizó la clasificación del Instituto *Walter Reed* de Estados Unidos²¹, la clasificación de la OMS de 1990^{17,22} y por último la clasificación hoy vigente formulada por la CDC en 1993¹⁷, cuyo sistema tiene en cuenta elementos clínicos y marcadores de progresión, en concreto, los linfocitos T CD4+ (Tabla 1). Esta última clasificación incluye como casos de SIDA a todos los pacientes con niveles de células inferiores a 200/mm³, aunque no tengan manifestaciones clínicas indicadoras de SIDA¹⁷.

Tabla 1. Clasificación por estadios del VIH.

Clasificación CDC de 1993	Categorías clínicas		
Categoría según Linfocitos T CD4+	A	B	C
1. > 500 células/mm ³	A1	B1	C1
2. 200-499 células /mm ³	A2	B2	C2
3. < 200 células /mm ³	A3	B3	C3

Tabla modificada de la CDC en 1993.

Existen varias categorías. Hablemos primero de las categorías según el número de linfocitos T CD4+: La 1 incluye a pacientes con más de 500 células /mm³, la 2 entre 499 y 200 células /mm³, y la 3 incluye a pacientes con menos de 200 células/mm³. Por otra parte, están las categorías clínicas: La categoría clínica A incluye sujetos antes de la infección y asintomáticos, la categoría clínica B a los pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debido a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección de VIH, y por último, la categoría clínica C integra aquellos pacientes que presentan o han presentado alguna de las situaciones diagnosticadas de SIDA en el adulto de 1987^{17,19} (Anexo 1).

Para conocer los efectos del VIH en el sistema inmunológico, es importante hablar primero de la fisiopatología de esta infección tan compleja. El ciclo del VIH consta de los siguientes pasos secuenciales: infección de células, producción del ácido desoxirribonucleico (ADN) vírico y su integración en el genoma huésped, expresión de genes víricos, y por último producción de partículas víricas. Comienza cuando las partículas virales empiezan a infectar linfocitos T CD4+ a través de un proceso que involucra dos receptores procedentes de la familia de las quimiocinas (CCR5 y CXCR4)^{23,24}. Aproximadamente el 60% de linfocitos T CD4+ se encuentran en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT)²⁵. Después de la interacción con CD4, la proteína gp120 experimenta un cambio que le posibilita unirse a CCR5 y CXCR4, lo que permite que la membrana vírica se fusione con la membrana celular del huésped y el virus entre en el citoplasma celular^{23,24}.

También se producen alteraciones de los linfocitos Th17, que son infectados y eliminados debido a la alta expresión del receptor CCR5, lo que determina en gran medida el daño al GALT²⁴. La proteína gp120 aumenta el calcio intracelular de los enterocitos, provocando una disfunción del citoesqueleto, lo que produce una desestabilización de las uniones intercelulares y el aumento de la permeabilidad intestinal²⁵. Después de la unión del virus con el citoplasma celular, el ARN y las enzimas del VIH se liberan dentro de la célula. La replicación del virus, requiere que la transcriptasa inversa del virus sintetice una copia de ADN a partir del ácido ribonucleico (ARN) vírico, para producir ADN proviral. Una vez sintetizado el ADN proviral, se transporta al núcleo donde se da la integración del ADN viral en el genoma del huésped. Comenzada la síntesis de ARN viral, la proteína viral Tat aumenta la tasa de transcripción del genoma de VIH y hace posible el alargamiento de ARN mensajero (ARNm) viral. El ARNm se sintetiza y se transporta al citosol, de estos procesos se encarga la proteína viral Rev. Después de esto, las proteínas virales deben procesarse antes de formar partículas maduras. Para

finalizar, la proteína Vpu aumenta la liberación de viriones que van a ir a circulación sistémica y a todos los órganos^{23,24}.

Tras la infección, uno de los tejidos más afectados es el GALT, donde se producen daños en la barrera gastrointestinal desde las fases iniciales del VIH. Esto da lugar a una depleción de los niveles de bacterias en el microbiota intestinal, con su respectivo aumento de niveles de proteobacterias potencialmente patógenas, produciéndose un fenómeno denominado translocación bacteriana, que consiste en la fuga al torrente sanguíneo de bacterias y productos bacterianos intestinales, dando lugar a un aumento de lipopolisacáridos (LPS), ARN ribosomal 16s bacterial (16s ARNr) y a la forma soluble de CD14 (sCD14)^{26,27,28}. Simultáneamente, se produce un decrecimiento de la expresión de genes que intervienen en la reparación de la mucosa epitelial, y un incremento de los genes de activación inmunológica, lo que crea un ambiente proinflamatorio, que da lugar a altos niveles de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (INF- γ), y las interleucinas (IL) -6, -8 y -12²⁵. Por ello, las alteraciones del microbiota intestinal y la translocación pueden contribuir a la inflamación crónica en el paciente con VIH, y a una reconstitución insuficiente de linfocitos T CD4+ durante la infección^{26,29}.

Durante la primera etapa, las células diana del virus son las dendríticas y los linfocitos circundantes que se encuentran en la capa submucosa. Una vez ha comenzado esta etapa la diseminación viral es inmediata, primero a los ganglios regionales y luego a los órganos linfoides distales³⁰. En una semana el virus está diseminado por todos los órganos linfoides, lo que causa una depleción de linfocitos T CD4+, particularmente en el GALT, provocando un agotamiento inmunológico característico de esta infección^{1,30}. En fases más avanzadas de la enfermedad se da una destrucción de subpoblaciones de linfocitos T CD4+, comprometiendo aún más la inmunidad, y finalmente se produce el SIDA cuando la progresión de la infección, la destrucción del sistema inmune y la falta de control viral, da lugar a una incontrolable replicación del VIH¹.

Con el TAR se ha mejorado la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, pero también produce efectos tóxicos. El más conocido es el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológico, que produce un aumento de la producción de linfocitos T CD4+, que junto a la alta carga de antígenos, activa macrófagos y células dendríticas que producen grandes cantidades de moléculas proinflamatorias e interleuquinas¹. De hecho se ha demostrado, que pacientes que reciben TAR más de 5 años, tienen un alto porcentaje de Linfocitos T CD8 y productos microbianos en circulación sistémica. Esto resalta la importancia de buscar alternativas que ayuden a mejorar la integridad de la mucosa intestinal, para evitar consecuencias a nivel sistémico y enfermedades secundarias a la infección por VIH³¹.

1.3 Relación entre la nutrición y el VIH

En la actualidad, está demostrado que existe una relación importante entre la alimentación, la nutrición y la evolución de la enfermedad. La alimentación tiene un papel importante, ya que aporta a los pacientes nutrientes específicos, que contribuyen a mantener y mejorar su situación nutricional, previniendo el deterioro y aminorando los síntomas que pueden aparecer durante el desarrollo de la patología que tienen. Esto mismo ocurre con los pacientes infectados por VIH³².

Aunque la nutrición y el sistema inmune están íntimamente relacionados, a día de hoy no hay suficiente evidencia científica de que el uso de la nutrición orientada a la mejora del

sistema inmunológico tenga mayores beneficios que la utilización de una nutrición estándar. No obstante, es un campo relativamente reciente que va mostrando resultados prometedores de los cuales estos pacientes podrían verse beneficiados³².

El sistema linfoide existente en el aparato digestivo constituye un 25% de la mucosa intestinal, e interactúa de forma directa con los mecanismos generales del sistema inmune. Este tejido es el encargado del reconocimiento de antígenos, la producción de anticuerpos y la progresión de la acción citotóxica mediante la producción de citoquinas. A su vez, el microbiota intestinal y los productos microbianos contribuyen al desarrollo del sistema inmunitario de la mucosa. Además, el 70-80% de las células productoras de inmunoglobulinas se encuentran en la mucosa intestinal. Otro aspecto de interés en el estudio de la inmunidad, es el de conocer el papel del microbiota que lo explicaremos más adelante³².

Por lo que hemos visto, el sistema inmunitario es muy complejo, y para mantener un correcto funcionamiento de los mecanismos de defensa, precisa de un adecuado estado nutricional. En el caso del VIH/SIDA, la nutrición tiene un efecto directo en la activación de células del sistema inmune, y otro indirecto en la síntesis de ADN y proteínas durante la progresión del virus. Por lo que la malnutrición afecta a la respuesta del cuerpo y a la evolución del VIH³³.

Durante el transcurso de la enfermedad el síntoma más característico es el síndrome de emaciación, que consiste en la pérdida involuntaria de por lo menos un 10% del peso corporal, siendo este el hallazgo más frecuente asociado a pacientes con SIDA³². Esta pérdida de peso tiene consecuencias llegando a producir en la mayoría de los pacientes infectados una caquexia y una desnutrición severa producida por varios factores:

Anorexia: probablemente el mayor problema planteado en estos pacientes en relación con el deterioro nutricional. La anorexia se debe a las frecuentes complicaciones gastrointestinales que se dan en muchos pacientes durante la infección, como la pesadez postprandial o diarrea, lo que produce una disminución de la ingesta de alimentos. Otro factor es el transcurso de infecciones oportunistas, por las que los pacientes reducen hasta un 30% de la ingesta debido a la aparición de úlceras por citomegalovirus o herpesvirus provocados por la *Candida Albicans*. Por otro lado, los últimos estudios han desvelado que las citoquinas proinflamatorias están implicadas en el desarrollo de la anorexia por mecanismos aún en estudio³².

Alteraciones metabólicas: los pacientes con VIH presentan cambios relacionados con la pérdida de grandes cantidades de masa magra. Esta disminución de masa muscular es debido a cuatro factores principales: el hipermetabolismo, el músculo como fuente de glutamina y soporte del sistema inmunitario, la atrofia muscular por desuso, y la afección del VIH al sistema nervioso periférico (SNP) que incapacita al paciente³².

La malabsorción: los problemas gastrointestinales como son los síndromes de malabsorción y maldigestión, contribuyen directamente en el desarrollo de la desnutrición en pacientes con VIH. Se debe a que en estos pacientes se produce una intensa proliferación del sistema reticuloendotelial, atrofia parcial de vellosidades, hiperplasia de las criptas e infiltración linfocitaria del epitelio intestinal. También se producen daños en las células epiteliales y apoptosis de enterocitos. Todo esto, junto con el aumento de microorganismos enteropatógenos, la hipoalbuminemia y la hipoclorhidria que es producida por la infección,

facilitan el sobrecrecimiento bacteriano, por lo que brotan los niveles de proteobacterias y caen los niveles de Bifidobacterias y Lactobacilos. Esta disbiosis se asocia con la inflamación en el lumen, los niveles de triptófano y la translocación microbiana²⁵, dando lugar a cuadros de diarrea, esteatorrea y deficiencias en la absorción de micronutrientes^{32,34}.

Como vemos, a consecuencia del daño producido en la mucosa, la inflamación y la translocación bacteriana provocan un aumento en la mortalidad y morbilidad en los pacientes con VIH, incluso en los que reciben TAR²⁸.

1.4 Microbiota, probióticos y sistema inmunitario

Se han investigado numerosas estrategias para reducir la translocación microbiana e inflamación en individuos con VIH, ya que incluso después del TAR, estos parámetros persisten y se asocian a un mayor riesgo de complicaciones clínicas relacionadas con el SIDA³⁵. En el intestino sabemos que ciertas bacterias generan ácidos grasos de cadena corta, que alteran el pH local y consiguen inhibir el crecimiento de ciertos patógenos. También pueden afectar a la virulencia de estos disminuyendo su crecimiento. Asimismo, pueden mejorar los mecanismos de defensa del huésped, ya que ayudan en la promoción de la barrera de la mucosa, además de tener un papel esencial en la producción de la homeostasis de Interleucina 1 (IL-1 β)²⁵.

Recientemente, se ha propuesto el microbioma intestinal como un nuevo objetivo terapéutico para reducir la inflamación y translocación de bacterias en pacientes con VIH. A raíz de esto, diversos estudios han demostrado que los probióticos mejoran la función de la barrera intestinal, promoviendo el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillum*, que previenen la adhesión y colonización de patógenos, mejoran los mecanismos de defensa del huésped y afectan a la virulencia de patógenos disminuyendo su crecimiento. Por otro lado, estos probióticos cooperan en la proliferación de células epiteliales²⁵. También se ha demostrado que los probióticos pueden evitar el sobrecrecimiento bacteriano y su translocación, además de contrarrestar el proceso inflamatorio, estabilizando así el entorno microbiano y la barrera intestinal, dando como resultado la disminución de la inflamación y estimulando la actividad de células inmunológicas como las Natural Killer (NK). A su vez inducen la producción de Interleucina 10 (IL-10), Interleucina 12 (IL-12) e Inmunoglobulina A (IgA) polimérica, aumentan la frecuencia de linfocitos T, inhiben la respuesta citotóxica mediada por linfocitos intraepiteliales y fortalecen las uniones entre estos, ayudando así a reducir los niveles de sCD14, LBP (Proteína Fijadora de Polisacáridos), citoquinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF- α y aumentando el número de linfocitos T CD4+ en sangre^{25,35}. Aparte de estos efectos sobre el sistema inmune, la suplementación con probióticos disminuye los síntomas gastrointestinales en pacientes con VIH².

Estas evidencias sugieren que los probióticos pueden tener un papel fundamental en la salud intestinal en personas con VIH. Sin embargo, no se sabe con exactitud que vías y que componentes definen la respuesta que estos compuestos producen.

2. JUSTIFICACIÓN

El VIH afecta a 37,9 millones de personas a nivel mundial. Entre los efectos más importantes de esta enfermedad se encuentra la desnutrición, causada por la pérdida de peso progresiva que experimentan los pacientes a lo largo de la enfermedad. La desnutrición asociada al VIH tiene tres factores responsables: el déficit de aporte nutricional, la malabsorción de los nutrientes, y las alteraciones a nivel metabólico. El déficit de aporte nutricional se produce a causa de infecciones en la parte alta del tubo digestivo o complicaciones gastrointestinales. Estas múltiples patologías en el tubo digestivo causan atrofia de vellosidades, hiperplasia de criptas y daños en las células del epitelio intestinal, lo que provoca un déficit de absorción intestinal. A su vez, durante la infección se da una disminución de las Bifidobacterias de la flora intestinal con un respectivo aumento de proteobacterias, y se produce un fenómeno denominado translocación bacteriana que causa múltiples infecciones oportunistas a lo largo de la enfermedad. Simultáneamente, se produce una disminución de la expresión genética que interviene en la reparación de la mucosa epitelial, lo que conlleva altos niveles de citoquinas proinflamatorias que contribuyen a que se produzca la inflamación crónica en pacientes con VIH. Por todo ello, se da la necesidad de considerar una intervención nutricional como pilar fundamental dentro del tratamiento integral de la infección por VIH para mejorar la calidad de vida de los pacientes, reduciendo los niveles de inflamación sistémica y translocación bacteriana, ayudando así a mejorar su salud intestinal.

Se han realizado numerosas investigaciones para prevenir la translocación bacteriana y la inflamación en individuos con VIH, ya que incluso después del TAR estos parámetros persisten y se asocian a un mayor riesgo de complicaciones clínicas. Se ha observado que los probióticos promueven el crecimiento de Bifidobacterias y Lactobacilos que consiguen inhibir el desarrollo de patógenos, mejoran los mecanismos de defensa del huésped, e incluso fortalecen la barrera de la mucosa intestinal, lo que evita el sobrecrecimiento bacteriano, su translocación, y ayuda a contrarrestar el proceso inflamatorio.

Por todo esto, y tras la búsqueda de artículos que prueban la suplementación con probióticos en enfermos con VIH, se ha encontrado que el tratamiento con probióticos es novedoso a la hora de reducir marcadores de inflamación como Interleucina 6 (IL-6), Dímero D, Proteína C reactiva (CRP) y β 2microglobulina. Además, se observa aunque en menor medida que ayuda a reducir parámetros de translocación bacteriana como LPS y sCD14. Por último, algunos estudios demuestran que tras la terapia con probióticos, los pacientes tienen un incremento de bacterias intestinales beneficiosas y una reducción de proteobacterias, lo que ayudaría a disminuir tanto los marcadores de inflamación, como el paso de bacterias a circulación sistémica.

3. OBJETIVOS

3.1 General

- Evaluar los efectos de la suplementación con probióticos en la salud intestinal en pacientes con VIH.

3.2 Específicos

- Evaluar la eficacia de la suplementación con probióticos en los marcadores de inflamación en pacientes con VIH.

- Valorar la eficacia de la suplementación con probióticos en los niveles de translocación bacteriana en pacientes con VIH.

- Determinar los géneros, cepas, dosis y duración para el tratamiento con probióticos, además de los cambios del microbiota intestinal tras la suplementación con estos en pacientes con VIH.

4. METODOLOGÍA

4.1 Estrategia de búsqueda

El presente trabajo es un estudio descriptivo de revisión sistemática sobre el efecto de la suplementación con probióticos, en la inflamación, translocación bacteriana y en el microbiota intestinal en pacientes con VIH. La revisión sistemática se llevó a cabo usando las directrices PRISMA (por sus siglas en inglés *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*)³⁶, con el fin de mejorar la calidad del informe de la revisión. También se utilizó el modelo de preguntas PICO para la definición de los criterios de inclusión: P (población): “adultos diagnosticados de VIH”, I (intervención): “suplementación con probióticos”, C (comparación): “mismas condiciones sin suplementación con probióticos”, O (*outcomes*): “parámetros relacionados con la inflamación, translocación bacteriana y cambios en el microbiota intestinal, consecuentes a la suplementación con probióticos”³⁷.

Para ello, se realizó una búsqueda estructurada en las bases de datos *Web of Sciences* (WOS), Cinhal, Dialnet, SciELO y Pubmed, ya que son fuentes de información de gran calidad en ciencias de la salud, garantizando así un buen soporte bibliográfico para la revisión.

Se utilizó un lenguaje controlado por medio de tesauros, tanto en castellano como en inglés. Para ello se usaron Descriptores en Ciencias de La Salud (DeCS) y *Medical Subjects Headings* (MeSH) con diferentes combinaciones: *HIV/AIDS* (VIH/ SIDA), *Probiotics* (Probióticos), *Lactobacillus* (Lactobacillus), *Interleukin-6* (Interleucina-6), *Inflammation* (Inflamación) y *Bacterial Translocation* (Translocación bacteriana). Además, se emplearon operadores booleanos como “AND”, con el objetivo de unir los tesauros en la búsqueda bibliográfica y obtener resultados más precisos, y “OR”, para incluir unos tesauros u otros. Además de un muestreo en bola de nieve, mediante la revisión de las citas y referencias de los artículos recuperados en primera instancia.

Por último, con el objetivo de emplear un lenguaje apropiado sin caer en expresiones, palabras vulgares o discriminatorias a lo largo del trabajo, se ha decidido utilizar las orientaciones terminológicas expuestas por ONUSIDA³⁸.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Para llegar a la selección final se determinaron los criterios de inclusión y exclusión representados en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Artículos publicados a partir de enero del 2010 hasta abril del 2020	Artículos anteriores a enero del 2010
Artículos en español, portugués o inglés	Artículos en otro idioma diferente a español, portugués o inglés
Población de estudio mayor de 18 años	Población de estudio menor de 18 años
Publicado en cualquier país	Revisiones bibliográficas
Texto completo	Artículos que no estuviesen disponibles a texto completo

4.3 Selección de estudios

Una revisora (Ainhoa Vozmediano) fue la encargada de hacer la búsqueda en las bases de datos, así como de seleccionar los estudios. Un segundo revisor (Juan Mielgo) ayudó en los pasos anteriores, así como en la elegibilidad de los estudios. En este caso, no se encontraron desacuerdos entre los autores sobre la idoneidad de ninguno de los artículos incluidos en esta revisión sistemática.

4.4 Variables incluidas

La literatura científica fue examinada con el fin de determinar los efectos de la suplementación con probióticos en los marcadores de inflamación^{25,26,27,28,29,35,39,40,41}, la translocación bacteriana^{25,26,27,28,29,39,40,41} y los cambios del microbiota intestinal^{25,26,29,39,41,42} en pacientes con VIH.

5. RESULTADOS

5.1 Búsqueda principal

Tras completar la búsqueda en las diferentes bases de datos se obtuvieron un total 816 artículos, de los cuales fueron seleccionados 10 (Tabla 3).

Tabla 3. Bases de datos y palabras clave empleadas en cada una de ellas.

Bases de datos	Ecuación de búsqueda	Artículos tras aplicar ecuación de búsqueda	Artículos seleccionados
Pubmed	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic"</i>	128	6 Artículos 27,28,29,35,39,40
	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND "Lactobacillus"</i>	375	2 Artículos ^{25,26}
	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND "Lactobacillus" AND "IL-6"</i>	16	0
	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND ("Lactobacillus" OR "Probiotic") AND "Bacterial Translocation"</i>	3	0
	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic" AND "Inflammation"</i>	22	0
Dialnet	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic"</i>	4	0
	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND "Lactobacillus"</i>	0	0
	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND "Lactobacillus" AND "IL-6"</i>	0	0
	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND "Lactobacillus" AND "Bacterial Translocation"</i>	0	0
Wos	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic"</i>	213	2 Artículos ^{41,42}
Scielo	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic"</i>	3	0
	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND ("Lactobacillus" OR "Probiotic") AND "Bacterial Translocation"</i>	0	0
	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic" AND "Inflammation"</i>	1	0
Cinhal	<i>(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic"</i>	51	0
TOTAL		816	10

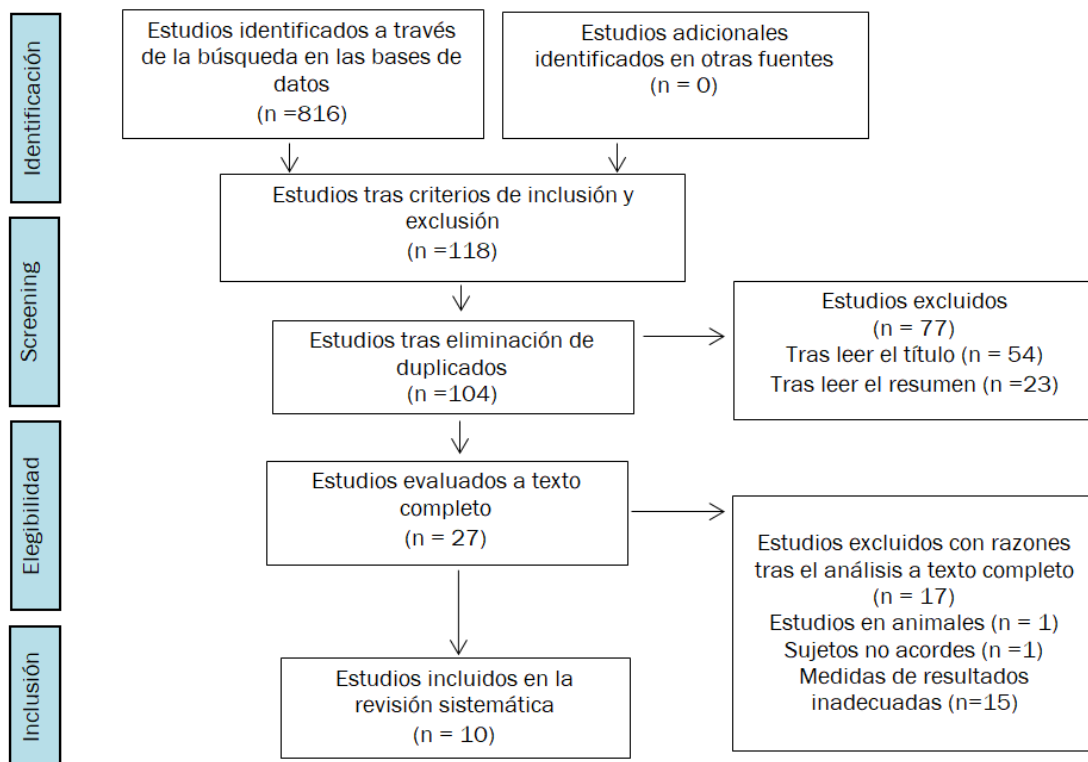
Tras ajustar los criterios de inclusión y exclusión, los resultados se redujeron hasta los 118 artículos, los cuales se fueron descartando después de eliminar duplicados, y tras la lectura de títulos y resúmenes (Tabla 4).

Tabla 4. Artículos seleccionados en las diferentes bases de datos.

Bases de datos	Ecuación de búsqueda	Tras aplicar criterios de inclusión y exclusión	Tras descartar duplicados	Tras leer el título	Tras leer el resumen	Artículos seleccionados
Pubmed	(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic"	22	22	14	8	6 ^{27,28,29,35,39,40}
	(HIV OR HIV/AIDS) AND "Lactobacillus"	23	23	5	4	2 ^{25,26}
	(HIV OR HIV/AIDS) AND "Lactobacillus" AND "IL-6"	2	2	0	0	0
	(HIV OR HIV/AIDS) AND ("Lactobacillus" OR "Probiotic") AND "Bacterial Translocation"	2	0	0	0	0
	(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic" AND "Inflammation"	8	1	1	0	0
Dialnet	(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic"	1	1	0	0	0
	(HIV OR HIV/AIDS) AND "Lactobacillus"	0	0	0	0	0
	(HIV OR HIV/AIDS) AND "Lactobacillus" AND "IL-6"	0	0	0	0	0
	(HIV OR HIV/AIDS) AND "Lactobacillus" AND " Bacterial Translocation"	0	0	0	0	0
Wos	(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic"	23	21	8	6	2 Artículos ^{41,42}
Scielo	(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic"	2	2	2	0	0
	(HIV OR HIV/AIDS) AND ("Lactobacillus" OR "Probiotic") AND "Bacterial Translocation"	0	0	0	0	0
	(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic" AND "Inflammation"	0	0	0	0	0
Cinhal	(HIV OR HIV/AIDS) AND "Probiotic"	35	32	20	9	0
TOTAL		118	104	50	27	10

De los 118 artículos seleccionados, se procedió a la eliminación de los estudios duplicados (n = 14), entonces se escogieron 104 artículos para su posterior revisión por título y resumen. Tras leer el título se desecharon 54 artículos por no relacionar directamente la suplementación de probióticos con el VIH. Tras leer los resúmenes se descartaron 23 artículos por no cumplir con el objetivo general del trabajo. De las publicaciones evaluadas a texto completo (n = 27), se descartó una por no realizarse en sujetos acordes al estudio, otra por realizarse en animales, y 15 por no medir las variables incluidas en el estudio (inmunológicas, de translocación o inflamación y cambios en el microbiota). El total de artículos incluidos en esta revisión sistemática es de 10 (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.



5.2 Parámetros de estudio

El total de pacientes tratados con probióticos incluidos en los diferentes estudios fue de 339, de los cuales 328 tenían VIH, por lo que únicamente en un estudio utilizaron sujetos sanos, que pertenecían a un grupo control.

Entre los 328 sujetos que tenían VIH, 234 estaban recibiendo TAR antes de la terapia y 59 de estos empezaba el TAR junto a la terapia con probióticos. Únicamente 2 estudios incluyeron pacientes que no recibían TAR; por lo que 35 pacientes no recibieron TAR. Un factor a tener en cuenta en los sujetos tratados fue la carga viral (CV) medida en copias/ml, que en la mayoría de los sujetos estaba por debajo de 50 copias/ml, por lo que se considera indetectable. Tan solo 15 pacientes superaron esta cifra, con unos niveles de 54.4 copias/ml, 56.8 copias/ml y 68.1 copias/ml.

La edad de los participantes de los estudios se encuentra entre los 30-40 años y el género predominante es el masculino, coincidiendo con los datos epidemiológicos generales de esta infección. En su mayoría los pacientes son de etnia caucásica, debido a que los estudios se han realizado dentro de Europa y América del Norte.

La duración de los tratamientos es diversa, desde los 28 hasta los 336 días. Este parámetro lo he tenido en cuenta a la hora de evaluar los resultados, para definir si estos se producen a corto o largo plazo.

Además, se usaron diferentes grupos de probióticos como suplemento. Se administraron diferentes especies de géneros como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y *Bacillus*, además de la cepa *Saccharomyces boulardii*. Estos probióticos se usaron por separado o combinando varios de ellos en un mismo estudio.

En el estudio de Arnbjerg CJ. et al. se usaron *Lactobacillus rhamnosus* en dosis de 6×10^9 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) dos veces al día²⁶. Otro suplemento que usaron Falasca K., et al., fue una botella de leche con *Lactobacillus casei* Shirota dos veces al día³⁵. González-Hernández L. et al. decidieron usar *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium lactis*. en dosis de 10^9 UFC/mL una vez al día para el grupo de los probióticos, también utilizan 10 g de Agave tequilana como prebiótico y como simbiótico una mezcla de los dos anteriores²⁵. Se usaron 250 mL/día de leche complementada con *Lactobacillus rhamnosus* 10^8 UFC/mL, *Bifidobacterium animalis* y *lactis* 10^8 UFC/mL y *Lactobacillus acidophilus* 10^7 UFC/mL una vez al día, en el estudio de Stiksrud B. et al³⁹.

Villar-García J. et al. en su primer estudio usaron 2 cápsulas con *S. boulardii* tres veces al día, o 6×10^7 bacterias vivas²⁸. En cambio en el estudio que realizaron en 2017 usaron 2 cápsulas con 56,5 mg de levaduras vivas tres veces al día de *S. boulardii*²⁹. Por otra parte, se administró una cápsula diaria que contenía un placebo o 2.000 millones de UFC/mL de *Bacillus coagulans* a los pacientes del estudio de Yang, O. et al⁴⁰.

En el estudio de D' Ettore G. et al., usaron como probiótico una mezcla de 1g que contenía *Streptococcus salivarius* y *termophilus* en dosis de 204.000 millones de UFC/mL, Bifidobacterias: *B.breve*, *B.infantis* y *B. longum* en dosis de 93.000 millones de UFC/mL, Lactobacilus: *Lactobacillus acidophilus* en dosis de 2.000 millones de UFC, *Lactobacillus plantarum* y *casei* en dosis de 220 millones de UFC/mL, *Lactobacillus delbrueckii* y *bulgaricus* en dosis de 300 millones de UFC/mL, y *Streptococcus faecium* en dosis de 30 millones de UFC/mL dos veces al día²⁷. En el estudio de Serrano-Villar S. et al utilizaron una mezcla de prebióticos, probióticos, oligonutrientes, Ácido docosaheptaenoico (DHA), Ácido eicosapentaenoico (EPA), Ácido gamma linolénico profundo (GLA), y aminoácidos una vez al día⁴¹. Por último, se utilizó probiótico liofilizado de alta concentración de *Lactobacillus plantarum*, *paracasei*, *delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* y *acidophilus* junto a *Streptococcus thermophilus*, y *Bifidobacterium breve*, *longum* e *infantis*, dos veces al día en el estudio de D'Ettore G. et al.⁴².

Los artículos escogidos midieron aspectos relacionados con la translocación bacteriana, los cambios en la morfología y microbiota, y la inflamación en la salud intestinal en pacientes con VIH. Estos 3 parámetros que se evalúan los he usado para dividir las tablas de datos que se presentan a continuación.

5.2.1 Parámetros de inflamación a nivel sistémico.

Para valorar los cambios en la inflamación que presentan los pacientes con VIH a lo largo de la terapia con probióticos se tuvieron en cuenta marcadores de inflamación como IL-6^{25,26,27,28,29,39,40,41}, Hs-CRP^{26,27,28,29}, CRP^{27,39,40,41}, TNF- α ^{25,26,28,29,40,41}, IL-1 β ^{25,35,40}, Dímero D^{27,39,40}, IL-8⁴⁰, fibrinógeno²⁹, β 2microglobulina^{28,29} e IFABP⁴⁰(Tabla 5).

El artículo analizado por Arnbjerg CJ. et al., muestra que los parámetros de inflamación IL-6, Hs-CRP, y TNF- α no tuvieron cambios significativos tras la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* dos veces al día durante 8 semanas, tanto en el grupo de pacientes que recibieron TAR, como en los que no lo recibieron²⁶. En la misma línea, tampoco se apreciaron cambios significativos en estos marcadores tras la administración de una mezcla de prebióticos, probióticos, oligonutrientes, DHA, EPA, GLA, y aminoácidos una vez al día durante 48 semanas, pero además tampoco se vieron cambios significativos en el marcador antiinflamatorio IL-10⁴¹. Lo mismo ocurre con la suplementación de *Bacillus coagulans* 3 veces al día durante 90 días, que realizaron Yang, O, et al. en su estudio, ya que no se vieron alterados ningún marcador de inflamación estudiado⁴⁰.

Por su parte, González-Hernández L. et al., mostraron una reducción de IL-6 en el grupo tratado con simbióticos durante 16 semanas. Sin embargo, estos autores no apreciaron cambios significativos en otros marcadores como el TNF- α , IL-1 β o el IL-10 en ninguno de los grupos de estudio²⁵. En la misma línea, D' Ettore. G. et al. observaron una disminución significativa de IL-6, Hs-CRP, CRP y Dímero D, tras la suplementación con diferentes especies de *Streptococcus*, *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* 2 veces al día, durante 48 semanas²⁷. Resultados similares mostraron Stiksrud B. et al., quienes observaron una disminución en los niveles de, IL-6, CRP y Dímero D tras la suplementación con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* una vez al día, durante 8 semanas³⁹.

Por otro lado, Falasca K. et al., registraron una disminución significativa de IL-1 β , y el marcador antiinflamatorio IL-10, además de en una proteína llamada Cistatina, tras la suplementación con *Lactobacillus casei Shirota* 2 veces al día, durante 4 semanas³⁵.

Por último, Villar-García J., et al., realizaron dos estudios. Uno de ellos mostró una disminución significativa en el IL-6 tras la suplementación con *S.boulardii* 3 veces al día, durante 12 semanas²⁹, y el otro observó una disminución de este mismo parámetro, de Hs-CRP y de β 2microglobulina²⁸. Pero existen algunas diferencias en los resultados: en el primer estudio que realizó en 2015 uso una dosis de 6×10^7 bacterias vivas, y se vió que Hs-CRP se rebaja, y no se observaron cambios en TNF- α . Además en este estudio analizaron marcadores antiinflamatorios e inmunológicos como Inmunoglobulina E (IgE), Inmunoglobulina G (IgG), interferón gamma (IFN- γ) y IL-10, que tampoco sufrieron variaciones²⁸. Respecto al último estudio de 2017, se administran 2 capsulas con 56,5 mg de levadura vivas 3 veces al día, y no observaron cambios en Hs-CRP, TNF- α , fibrinógeno y β 2microglobulina²⁹.

Tabla 5. Estudios incluidos en la revisión sistemática relacionados con la suplementación con probióticos en la inflamación a nivel sistémico en pacientes con VIH.

Autor/ Año	Muestra	Tratamiento	Parámetros analizados	Resultados
González-Hernández L., et al. ²⁵ (2012)	Grupo tratado total: 20 pacientes con VIH <u>sin TAR</u> . Grupo probióticos: n= 5.CV.: 68.1 copias/ml Grupo simbióticos: n=5. CV.: 56.8 copias/ml Grupo prebióticos: n=5. CV.: 40.8 copias/ml Grupo placebo: n=5. CV.: 54.4 copias/ml	-Probióticos: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i> -Simbióticos: Pro + pre. -Prebiótico: 10 g de Agave tequilana. 1 c/día durante 16 semanas	- M. de inflamación: IL-6, IL-1 β y TNF- α . - M.antiinflamatorios: IL-10.	- \downarrow IL-6 en simbióticos. \leftrightarrow TNF- α y IL-1 β todos los grupos. - \leftrightarrow IL-10 todos los grupos.
Arnbjerg CJ., et al. ²⁶ (2018)	Grupo tratado: 45 pacientes <u>con VIH</u> . -30 <u>en TAR</u> CV.: < 19 copias/ml. -15 <u>sin TAR</u> CV.: 6.4 copias/ml.	- <i>Lactobacillus rhamnosus</i> . 2 c/día durante 8 semanas.	-M. de inflamación: IL-6, Hs-CRP y TNF- α .	- \leftrightarrow IL-6, Hs-CRP y TNF- α
D' Ettore G., et al. ²⁷ (2015)	Grupo tratado: 20 pacientes con VIH <u>con TAR</u> . CV.: < 50 copias/ml. Grupo placebo: 11 sujetos sanos.	- 1g con diferentes ramas de <i>Streptococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> . 2 c/día durante 48 semanas.	-M. de inflamación: IL-6 y Hs-CRP, CRP y Dímero D.	- \downarrow IL-6 y Hs-CRP, CRP y Dímero D
Villar-García J., et al. ²⁸ (2015)	44 pacientes tratados <u>con TAR</u> . CV.: < 20 copias/ml Grupo tratado: n =22 Grupo placebo: n =22	- <i>S.boulardii</i> 2 cápsulas (6x 10 ⁷ bacterias vivas). 3 c/día durante 12 semanas.	-M. de inflamación: IL-6, Hs-CRP, TNF- α y β 2microglobulina. -M. antiinflamatorios y de activación inmune: IgE, IgG, IFN- γ y IL-10.	- \downarrow IL-6, Hs-CRP β 2microglobulina \leftrightarrow TNF- α - \leftrightarrow IgE, IgG, IFN- γ y IL-10
Villar-García J., et al. ²⁹ (2017)	44 pacientes con VIH tratados <u>con TAR</u> . CV.: < 50 copias/ml Grupo tratado: n =22 Grupo placebo: n =22	- <i>S.boulardii</i> 2 cápsulas con 56,5 mg de levaduras vivas. 3 c/día durante 12 semanas.	-M. de inflamación: IL-6, Hs-CRP, TNF- α , β 2microglobulina y fibrinógeno.	- \downarrow IL-6, \leftrightarrow Hs-CRP, TNF- α , β 2microglobulina y fibrinógeno

Tabla 5. Estudios incluidos en la revisión sistemática relacionados con la suplementación con probióticos en la inflamación a nivel sistémico en pacientes con VIH (continuación).

Falasca K., et al. ³⁵ (2015)	Grupo tratado: 30 pacientes con VIH <u>con TAR</u> . CV.: < 40 copias/ml	-Botella de leche fermentada Yakult Light con <i>Lactobacillus casei Shirota</i> . 2 c/día durante 4 semanas.	-M. metabólico: Cistatina - M. de inflamación: IL-1β. -M. antiinflamatorios: IL-10.	-↓Cistatina - ↓ IL-1β - ↓IL-10
Stiksrud B., et al. ³⁹ (2015)	Grupo tratado: 32 pacientes con VIH <u>con TAR</u> . CV.: < 50 copias/ml. Grupo probióticos: 15 pacientes Grupo placebo: 9 pacientes. Grupo de control: 8 pacientes.	-Leche fermentada con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> y <i>lactis</i> . 1 c/día durante 8 semanas.	-M. de inflamación: IL-6, CRP y Dímero D.	- ↓ IL-6, CRP y Dímero D
Yang, O., et al. ⁴⁰ (2014)	24 pacientes con VIH <u>con TAR</u> . CV.: < 50 copias/ml. Grupo tratado: (n=12). Grupo placebo: (n=12).	-2.000 millones colonias por mililitro de <i>Bacillus coagulans</i> . 3 c/día con la comida durante 90 días.	-M. de inflamación: IL-6, CRP, TNF-α, IL-1β, IL-8, Dímero D y IFABP.	- ↔ IL-6, CRP, TNF-α, IL-1β, Dímero D, IL-8 y IFABP
Serrano-Villar S., et al. ⁴¹ (2018)	59 pacientes con VIH <u>sin TAR, empezaron junto con el probiótico</u> . CV.: < 50 copias/ml. Grupo tratado: (n=32). Grupo placebo: (n=27).	-Una mezcla de prebióticos, probióticos, oligonutrientes, DHA, EPA, GLA, y aminoácidos. 1 c/día durante 48 semanas.	-M. de inflamación: IL-6, CRP, TNF-α. -M. antiinflamatorios: IL-10	-↔IL-6, CRP, TNF-α. - ↔IL-10

C/día: Cada día. CRP: Proteína C reactiva. CV: Carga Viral DHA: Ácido docosahexaenoico. EPA: Ácido eicosapentaenoico. GLA: Ácido gamma linolénico profundo. Hs-CRP: Prueba de sangre de proteína C reactiva de alta sensibilidad. IFABP: Proteína fijadora de ácidos grasos intestinal. IFN-γ: Interferón gamma. IgE: Inmunoglobulina E. IgG: Inmunoglobulina G. IL-1β: Interleucina 1. IL-6: Interleucina 6. IL-8: Interleucina 8. IL-10: Interleucina 10. M.: Marcadores. TAR: Tratamiento Antirretroviral. TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral alfa.

5.2.2 Parámetros de translocación bacteriana.

Para observar las variaciones en la translocación bacteriana que presentan los pacientes con VIH a lo largo de la terapia con probióticos se consideraron parámetros de translocación como sCD14^{26,27,28,29,39,40,41}, 16s rDNA^{25,29}, la LBP^{27,28,29} y LPS^{26,39,40}. Además, Stiksrud B. et al., decidieron hacer mediciones también del triptófano, ya que la disbiosis bacteriana se ha asociado con el catabolismo de este aminoácido³⁹ (Tabla 6).

Los artículos analizados por Arnbjerg C.J., et al.²⁶ y Stiksrud B. et al.³⁹, en los que realizaron una suplementación en el primer caso de *Lactobacillus rhamnosus*²⁶, y en el segundo con diferentes especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*³⁹ durante 8 semanas, no se observaron cambios en los marcadores de translocación sCD14 y LPS^{26,39}. Por su parte, Stiksrud B. et al., decidieron evaluar el catabolismo del triptófano, en el cual tampoco se vieron variaciones³⁹. El estudio que utiliza de suplemento una mezcla de prebióticos, probióticos, oligonutrientes, DHA, EPA, GLA, y aminoácidos durante 48 semanas tampoco encuentra variaciones en sCD14⁴¹. En la misma línea, Yang, O. et al., no observaron cambios en estos marcadores tras la suplementación de *Bacillus coagulans* durante 90 días⁴⁰.

Por su parte, D' Ettore. G. et al.,²⁷ tras la suplementación con *Streptococcus*, *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* durante 48 semanas, observaron una disminución de LBP²⁷, al igual que el estudio de Villar-García J., et al., tras la terapia con *S. boulardii*²⁸. En cambio, en el último estudio que realizaron, se observó que el valor de LBP no varía²⁹. El estudio realizado por D' Ettore. G. et al.²⁷ y los dos estudios de Villar-García J., et al.^{29,28}, también tienen en común que no apreciaron cambios significativos en sCD14.

Respecto al estudio realizado por González-Hernández L. et al. durante 16 semanas, con una suplementación de *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium lactis*, percibieron cambios significativos en los niveles de ADN bacteriano en plasma, y en las heces de los participantes disminuyeron los niveles de ADN en los grupos de probióticos y simbióticos²⁵. A su vez Villar-García J., et al., observaron una disminución del ADN bacteriano en las heces de los participantes²⁹.

Tabla 6. Estudios incluidos en la revisión sistemática relacionados con la suplementación con probióticos en la translocación bacteriana a nivel intestinal en pacientes con VIH.

Autor/ Año	Tratamiento	Parámetros analizados	Resultados
González-Hernández L., et al. ²⁵ (2012)	-Probióticos: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i> -Simbióticos: Pro + pre. -Prebiótico: 10 g de Agave tequilana. - 1 c/día durante 16 semanas	-ADN bacteriano en plasma y heces: 16 s rDNA.	-↓16 s rDNA en plasma todos los grupos. En heces ↑prebióticos ↓probióticos y simbióticos.
Arnbjerg CJ., et al. ²⁶ (2018)	- <i>Lactobacillus rhamnosus</i> . 2 c/día durante 8 semanas.	-M. de translocación: sCD14 y LPS.	- ↔ sCD14 y LPS
D' Ettore G., et al. ²⁷ (2015)	- 1g con diferentes ramas de <i>Streptococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> . 2 c/día durante 48 semanas.	-M. de translocación: sCD14 y LBP.	- ↔ sCD14 y ↓ LBP
Villar-García J., et al. ²⁸ (2015)	- <i>S.boulardii</i> 2 cápsulas (6x 10 ⁷ bacterias vivas). 3 c/día durante 12 semanas.	-M. de translocación: sCD14 y LBP.	- ↔ sCD14 y ↓ LBP
Villar-García J., et al. ²⁹ (2017)	- <i>S.boulardii</i> 2 cápsulas con 56,5 mg de levaduras vivas. 3 c/día durante 12 semanas.	-M. de translocación: sCD14 y LBP. -ADN bacteriano en heces: 16 s rDNA.	-↔ sCD14 y LBP -↓16 s rDNA en heces
Stiksrud B., et al. ³⁹ (2015)	-Leche fermentada con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> y <i>lactis</i> . 1 c/día durante 8 semanas.	-M. de translocación: sCD14 y LPS. -Metabolitos de triptófano	- ↔ sCD14 y LPS - ↔ triptófano
Yang, O., et al. ⁴⁰ (2014)	- 2.000 millones de colonias de <i>Bacillus coagulans</i> . 3 c/día con la comida durante 90 días.	-M. de translocación: sCD14 y LPS.	- ↔ sCD14 y LPS
Serrano-Villar S., et al. ⁴¹ (2018)	-Una mezcla de prebióticos, probióticos, oligonutrientes, DHA, EPA, GLA, y aminoácidos. 1 c/día durante durante 48 semanas.	-M. de translocación: sCD14.	- ↔ sCD14

C/día: Cada día. CV: Carga viral. DHA: Ácido docosahexaenoico. EPA: Ácido eicosapentaenoico. GLA: Ácido gamma linolénico profundo. LBP: Proteína Fijadora de Polisacáridos. LPS: Lipopolisacárido. M.: Marcadores. sCD14: Forma soluble de CD14. TAR: Tratamiento Antirretroviral. 16 s rDNA: ARN ribosomal 16S.

5.2.3 Cambios de la microbiota y morfología intestinal

Para evaluar la alteración del microbiota y los cambios en la morfología intestinal en pacientes con VIH a lo largo de la terapia con probióticos se decidieron incluir estudios que mostraran datos de bacterias que suelen estar en el lumen intestinal como *Enterobacteriaceae*²⁶, *Bifidobacterium*^{25,39}, *Lactobacillum*³⁹, *Clostridium*^{25,29}, *Catenibacterium*²⁹, *Bacteroidetes*³⁹ y *Lachnospiraceae*⁴¹. También se incluyeron datos relacionados con la salud intestinal como la inflamación^{26,42}, el estado de la integridad epitelial y la cantidad de linfocitos intraepiteliales⁴² (Tabla 7).

Por un lado, se estudió la composición del microbiota intestinal. En el estudio de Arnbjerg CJ., et al. se observó una disminución significativa de *Enterobacteriaceae* tras la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* durante 8 semanas²⁶. Por su parte, Stiksrud B. et al., después de la terapia con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* durante 8 semanas, percibieron un aumento significativo de *Bifidobacterias* y *Lactobacillum* junto a una depleción significativa de *Bacteroidetes*³⁹. Otro estudio de Serrano-Villar S. et al. tras 48 semanas de suplementación con una mezcla de prebióticos, probióticos, oligonutrientes, DHA, EPA, GLA, y aminoácidos mostraron un aumento significativo de *Lachnospiraceae*⁴¹.

Por otro lado, se evaluaron las fluctuaciones de la carga bacteriana en heces. En este sentido, González-Hernández L. et al., indicaron una disminución significativa de la carga bacteriana en heces en el grupo que había recibido probióticos y simbióticos, y sin embargo observaron un aumento en la carga bacteriana en heces en el grupo de prebióticos. Por su parte, en el grupo suplementado con probióticos se dio una depleción de *Clostridium* y un aumento de *Bifidobacterium*²⁵. En la misma línea, Villar-García J., et al., analizaron la carga bacteriana en heces, y esta disminuyó significativamente tras la suplementación con *S.bouardii* durante 12 semanas, destacando los géneros de *Clostridium* y *Catenibacterium*²⁹.

Del mismo modo, se ha observado que la suplementación con probióticos del género *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium* durante 6 meses, mejoró significativamente la integridad epitelial, disminuyó la inflamación a nivel intestinal y la cantidad de linfocitos intraepiteliales⁴². Además, autores como Arnbjerg CJ. et al., tras la terapia con *Lactobacillus rhamnosus*, apreciaron también una disminución significativa de la inflamación en la tomografía realizada²⁶.

Tabla 7. Estudios incluidos en la revisión sistemática relacionados con la suplementación con probióticos y cambios en la microbiota y morfología intestinal en pacientes con VIH.

Autor/ Año	Tratamiento	Parámetros analizados	Resultados
González-Hernández L., et al. ²⁵ (2012)	-Probióticos: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i> -Simbióticos: Pro + pre. -Prebiótico: 10 g de Agave tequilana. 1 c/día durante 16 semanas.	-Carga bacteriana en heces.	-↓ Carga en heces de probióticos y simbióticos ↑prebióticos. Probióticos: ↑ <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Clostridium</i> .
Arnbjerg CJ., et al. ²⁶ (2018)	- <i>Lactobacillus rhamnosus</i> . 2 c/día durante 8 semanas.	-Composición del microbiota intestinal. -Inflamación por PET	-↓ <i>Enterobacteriaceae</i> -↓Inflamación en el PET
Villar-García J., et al. ²⁹ (2017)	- <i>S.bouardii</i> 2 cápsulas con 56,5 mg de levaduras vivas. 3 c/día durante 12 semanas.	-Carga bacteriana en heces.	- ↓ Carga bacteriana <i>Catenibacterium</i> y <i>Clostridium</i>
Stiksrud B., et al. ³⁹ (2015)	-Leche fermentada con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> y <i>lactis</i> . 1 c/día durante 8 semanas.	-Composición del microbiota intestinal.	- ↑ <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacilum</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i>
Serrano-Villar S., et al. ⁴¹ (2018)	-Una mezcla de prebióticos, probióticos, oligonutrientes, DHA, EPA, GLA, y aminoácidos. 1 c/día durante durante 48 semanas.	-Composición del microbiota intestinal.	- ↑ <i>Lachnospiraceae</i>
D’Ettorre G., et al. ⁴² (2017)	Muestra: Grupo tratado: 10 pacientes con VIH <u>con</u> TAR. CV.: < 37 copias/ml. - <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Bifidobacterium</i> . 2 c/día durante 6 meses	-Histología y morfología intestinal.	- Mejora de integridad epitelial, ↓inflamación ↓ Linfocitos intraepiteliales.

C/día: Cada día. CV: Carga viral. DHA: Ácido docosahexaenoico. EPA: Ácido eicosapentaenoico. GLA: Ácido gamma linolénico profundo. M.: Marcadores. PET: Tomografía por emisión de positrones. TAR: Tratamiento Antirretroviral.

6. DISCUSIÓN

El VIH es una pandemia que afecta a 37,9 millones de personas a nivel mundial⁴. Hay evidencias suficientes de estudios previos de que desde las fases iniciales del VIH se producen daños a nivel intestinal. Las consecuencias que esto produce son devastadoras y están asociadas con la translocación bacteriana y cambios en la composición del microbiota intestinal, lo que causa una inflamación crónica, un compromiso inmunitario y la progresión de la enfermedad^{26,27,28,29}. Un nuevo campo de estudio es el microbiota intestinal²⁵, y todo parece indicar que los probióticos pueden evitar el sobrecrecimiento bacteriano y su translocación, además de contrarrestar el proceso inflamatorio, estabilizando el entorno microbiano y la barrera intestinal, dando como resultado una disminución de la inflamación³⁵. Por todo esto, la investigación de este campo es esencial para conseguir una mejor salud intestinal en los pacientes con VIH, así como un incremento de su calidad de vida.

La revisión de evidencias basadas en artículos respecto a la inflamación, translocación y composición del microbiota, ha mostrado una asociación entre la suplementación con probióticos y los cambios en estos marcadores en personas con VIH, pero se han obtenido resultados mixtos. Esto es secundario al uso de diferentes dosis, géneros, especies y cepas de probióticos que no desencadenan el mismo efecto inmunoestimulador.

Los probióticos mejoran la función de la barrera intestinal, promoviendo el desarrollo de bacterias beneficiosas y aumentando el número de microorganismos como *Bifidobacterium* y *Lactobacilum*, que mejoran los mecanismos de defensa del huésped²⁵. En nuestra revisión, artículos como el de González-Hernández L. et al., con una dosis de 10⁹ UFC/mL de *Lactobacilum rhamnosus* y *Bifidobacterium lactis*²⁵ y Stiksrud B. et al., con una dosis de 10⁷ UFC/mL de *Lactobacilum acidophilus* y de 10⁸ UFC/mL de *Bifidobacterium animalis* y *lactis*³⁹ lo demuestran, ya que en sus estudios observan que tras la suplementación con estos géneros aumentó significativamente el número de *Bifidobacterium* en el primer estudio²⁵, y en el segundo aumentaron ambos géneros³⁹. Además, pueden inhibir el crecimiento de bacterias patógenas^{25,39}, lo que también queda plasmado en el estudio de González-Hernández. L. et al., donde se redujeron los niveles de proteobacterias como el *Clostridium*²⁵. El resultado es una mejora de la barrera intestinal, lo que conlleva consecuencias como la disminución de marcadores de inflamación y translocación como IL-6 y ADN bacteriano²⁵ en el caso del primer estudio, y en el segundo disminución de IL-6 y otros marcadores inflamatorios, pero no se observaron cambios en cuanto a los marcadores de translocación³⁹. Estos cambios pueden ser debidos a la diferencia de tiempos de prueba entre ambos estudios, y a la utilización de diferentes especies de probióticos.

La cepa *Saccharomyces boulardii* es un probiótico que puede tener un efecto antifiltración al inhibir la activación inducida por LPS de las células dendríticas humanas, y es un limitador de la inflamación inducida por la producción de citoquinas proinflamatorias²⁸. Además, su eficacia clínica y efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores están respaldados por extensos estudios previos²⁸. A prueba lo ponen los estudios de Villar-García J., et al., donde suplementan a 44 pacientes, 22 con probiótico y 22 con placebo durante 12 semanas^{28,29}. Los resultados confirman los beneficios de esta cepa, ya que en ambos estudios disminuye el nivel de IL-6^{28,29}. Además uno de los estudios observa también cambios en la carga bacteriana y una disminución de proteobacterias²⁹. Pero hay cambios específicos en cuanto a algunos marcadores

de inflamación y translocación. En el primer estudio realizado en 2015 disminuye Hs-CRP y la β 2microglobulina²⁸. En cambio, en el estudio posterior el nivel de Hs-CRP y la β 2microglobulina no varían²⁹. Respecto a sCD14, en ambos estudios no se observan cambios^{28,29}. Pero respecto a LBP en el estudio realizado en 2015 disminuye²⁸, y en el posterior no se aprecian cambios²⁹. La explicación de estos resultados dispares puede ser el uso de diferentes dosis de probiótico, ya que en el primer estudio se administran 56,5 mg de levaduras vivas²⁹, y en el segundo 6×10^7 bacterias vivas²⁸.

Otro efecto de los probióticos es que inhiben la respuesta citotóxica de linfocitos intraepiteliales y mejoran la integridad epitelial, lo que ayuda a reducir los niveles de sCD14, LBP, citoquinas proinflamatorias y aumentan los linfocitos T CD4⁺^{27,40}. En el estudio realizado por D'Etto G. et al. en 2015, tras la suplementación con *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*²⁷, se observó una depleción de IL-6, Dímero D y CRP junto a una disminución de LBP²⁷. A su vez, D' Etto G. et al. ⁴², en 2017 decidieron usar los mismos probióticos y ratificaron lo que habían observado con anterioridad, ya que disminuyó la inflamación a nivel intestinal y la cantidad de linfocitos intraepiteliales⁴².

Otros autores decidieron suplementar a los pacientes con diferentes especies del género *Lactobacillus*. Fue el caso de Arnbjerg C.J. et al. ²⁶ y Falasca K., et al.³⁵. Los resultados fueron muy diferentes ya que en el primer estudio no se observaron cambios significativos en los marcadores de inflamación ni translocación microbiana, pero se observó una disminución de la inflamación intestinal a través de la tomografía por emisión de positrones (PET), además de una reducción de *Enterobacteriaceae* que se involucra en la etiología de las infecciones en pacientes con VIH²⁶. En cambio, en el estudio de Falasca K., et al. se apreció una disminución del marcador proinflamatorio IL-1 β y de la Cistatina que está asociada con la inflamación y el riesgo cardiovascular, pero no se analizaron parámetros de translocación ni cambios en el microbiota o morfología intestinal³⁵. Estas variaciones pueden deberse a la diferencia de especies y de tiempo. Ya que Arnbjerg C.J. et al. realizaron un estudio de 8 semanas con *L. rhamnosus*²⁶, mientras que Falasca K., et al. lo hicieron con *L. casei Shirota* durante 4 semanas³⁵.

Bacillus coagulans es una especie usada como probiótico en varios estudios y demuestra tener actividad inmunomoduladora, mejorar síntomas intestinales, y también es seguro y bien tolerado⁴⁰. Yang, O. et al. decidieron probar la eficacia de esta especie en 24 pacientes durante 30 días, y no observaron cambios en marcadores de inflamación ni translocación, y no estudió el microbiota intestinal⁴⁰. Por ello, es necesario realizar más estudios con esta especie, para demostrar que la suplementación con este probiótico tiene efectos sobre los parámetros de inflamación o translocación en pacientes con VIH.

Por último, el estudio de Serrano-Villar S. et al.⁴¹, que utilizan de suplemento una mezcla que incluye componentes previamente asociados con el aumento del epitelio intestinal, la integridad de la barrera y la disminución de la translocación bacteriana, se administró durante un período de 48 semanas. Los marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios no cambiaron, tampoco se observaron cambios en sCD14, pero respecto a la composición del microbiota, se produjo un aumento de *Lachnospiraceae*, un género de bacterias beneficiosas para la flora intestinal que contribuyen a disminuir la inflamación y translocación bacteriana⁴¹. Hay que tener en cuenta que en este estudio los pacientes se encontraban en etapas avanzadas de la enfermedad, y puede que por ello ciertos beneficios inmunológicos no se apreciaran⁴¹.

6.1 Limitaciones, fortalezas y futuras líneas de investigación

La limitación principal fue el tamaño de la muestra, ya que en la mayoría de las investigaciones seleccionadas, la muestra de pacientes es reducida y se necesitan trabajos más extensos y con mejores herramientas antes de llegar a conclusiones definitivas. Además de la suplementación con diferentes géneros, especies y cepas de probióticos con dosis diferentes, y el uso de distintos biomarcadores en cada uno de los estudios puede dificultar llegar a una única conclusión. Otra limitación fue que no se conoce el tiempo de intervención necesaria del tratamiento para producir los efectos beneficiosos en los pacientes, por lo que es importante realizar estudios a largo plazo y conocer así si los cambios que se producen se mantienen después de interrumpir la suplementación.

La principal fortaleza de la revisión es que se ha podido recoger toda la información científica acerca de la influencia de los probióticos en la inflamación, translocación bacteriana y variaciones en la morfología y microbiota intestinal en pacientes con VIH. Este hecho hace que las conclusiones puedan ser tomadas en cuenta en el tratamiento de los problemas intestinales de los pacientes con VIH.

Debido a que la interacción entre las especies del microbioma intestinal y el sistema inmune es compleja, se requieren estudios descriptivos con grandes cohortes de poblaciones, y en un período de tiempo más largo para determinar el género de probióticos, las especies, las cepas, la dosis y la duración óptima del tratamiento. También es necesario realizar un estudio del perfil de pacientes que pueden obtener el máximo beneficio de esta herramienta terapéutica, para aclarar si la aplicación de esta terapia mejora la salud intestinal de estos pacientes, más allá de los factores de riesgo tradicionales y relacionados con el VIH.

7. CONCLUSIONES

La suplementación con *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y la cepa *Saccharomyces boulardii* en dosis de 10^8 UFC/mL/ 2 veces al día, tomadas en cápsulas o a través de un alimento como la leche fermentada durante mínimo 4 semanas y hasta 12 meses, mejora la composición del microbiota intestinal de los pacientes con VIH. Además de los marcadores de inflamación y translocación, mejorando así la salud intestinal de estos pacientes.

Estos datos sugieren que la terapia con diferentes géneros y cepas de probióticos puede ser una estrategia a tener en cuenta junto al TAR, que podría reducir los niveles de inflamación y translocación microbiana, lo que mejoraría la calidad de vida de los pacientes que sufren esta infección y tendría un impacto positivo en su salud intestinal.

8. APLICACIONES PRÁCTICAS

A un paciente diagnosticado recientemente de VIH que recibiera TAR, con una CV indetectable, se le podría plantear tomar una mezcla de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* en una dosis de 10^8 UFC/mL 2 veces al día, durante 18 semanas. Se deben controlar cada 3 semanas los marcadores de inflamación y translocación a través de una analítica de sangre, y cada 6 semanas se recogería un coprocultivo para observar si hay cambios en el microbiota intestinal. En caso de no detectar cambios podríamos utilizar la cepa *Saccharomyces boulardii* tomando 2 cápsulas con 56,5 mg/día durante 10 meses, y realizar el mismo procedimiento para ver la evolución de los marcadores y del microbiota.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Boza Cordero R. Patogénesis del VIH/SIDA. *Revista Clínica UCR-HSJD*. 2017;5(1):28-46.
2. López Plaza B, María Bermejo López L. Nutrición y trastornos del sistema inmune. *Nutrición Hospitalaria*. 2017;34(4):68-71.
3. Asesoramiento en materia de nutrición para los adultos y los adolescentes infectados por el VIH o con sida [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2019 [citado el 18 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/elena/titles/nutrition_hiv/es/.
4. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida [Internet]. Unaid.org. 2020 [citado el 11 febrero de 2020]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf.
5. Banks L, Zuurmond M, et al. The relationship between HIV and prevalence of disabilities in sub-Saharan Africa. *Tropical Medicine & International Health*. 2015;20(4):411-429.
6. VIH: prevalencia en jóvenes por país y género 2017 [Internet]. Statista. 2018 [citado el 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/636142/prevalencia-del-vih-en-jovenes-a-nivel-mundial-por-pais-y-genero/>.
7. UNAIDS DATA 2019 [Internet]. Unaid.org. 2019 [citado el 13 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf
8. Sidibé M. Women and HVI [Internet]. Unaid.org. 2019 [citado el 18 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019_women-and-hiv_en.pdf.
9. HIV and Gay and Bisexual Men | HIV by Group | HIV/AIDS | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2019 [citado el 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/group/msm/index.html>.
10. Women | Gender | HIV by Group | HIV/AIDS | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2019 [citado el 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/women/index.html>
11. Lissen E, Wichmann I, Jimenez J, Andreu-Kern F. AIDS in haemophilia patients in Spain. *The Lancet*. 1983;321(8331):992-993.
12. Soriano V, Ramos J, et al. AIDS Clinical Research in Spain—Large HIV Population, Geniality of Doctors, and Missing Opportunities. *Viruses*. 2018;(10):1-22.
13. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2018. [Internet]. Madrid; Nov 2019. [citado el 19 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe_VIH_SIDA_2019_21112019.pdf.
14. España [Internet]. Unaid.org. 2018 [citado el 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/spain>.
15. Sharp P. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Perspectives in Medicine*. 2011;(1):1-22.
16. Castro E, Cabrera P, et al. *Handbook de Nutrición Clínica*. Buenos Aires: Akadia; 2013
17. Manuel Díaz Torres H, Lubián Caballero A. Definición de caso y clasificación de la infección por VIH y SIDA. *Scielo*. 1998;37(3).
18. Escott-Stump S. *Nutrición, diagnóstico y tratamiento*, 8e. 2016
19. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. [Internet]. Cdc.gov. 1987 [citado el 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/other/mmsu3601.pdf>.
20. CDC. Classification System for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *MMWR* 1986; 35:334-339.
21. Redfield R, Wright D, et al. The Walter Reed Staging Classification for HTLV-III/LAV Infection. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(2):131-132.
22. WHO. Interim proposal for a WHO staging system for HIV infection and disease. *Wkly Epidem Rec* 1990; 65:221-8.

23. Alcamí J. Advances in the immunopathogenesis of HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;(8):486-96.
24. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología Básica + StudentConsult.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
25. González-Hernández L, Jave-Suarez L, et al. Synbiotic therapy decreases microbial translocation and inflammation and improves immunological status in HIV-infected patients: a double-blind randomized controlled pilot trial. *Nutrition Journal.* 2012;11(1):1-8.
26. Arnbjerg C, Vestad B, Hov J, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG Supplementation on Intestinal Inflammation Assessed by PET/MRI Scans and Gut Microbiota Composition in HIV-Infected Individuals. *JAIDS.* 2018;78(4):450-457.
27. D'Ettoire G, Ceccarelli G, et al. Probiotics Reduce Inflammation in Antiretroviral Treated, HIV-Infected Individuals: Results of the "Probio-HIV" Clinical Trial. *PLOS.* 2015;10(9):1-15.
28. Villar-García J, Hernández J, et al. Effect of Probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on Microbial Translocation and Inflammation in HIV-Treated Patients. *JAIDS.* 2015;68(3):256-263.
29. Villar-García J, Güerri-Fernández R, et al. Impact of probiotic *Saccharomyces boulardii* on the gut microbiome composition in HIV-treated patients: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *PLOS ONE.* 2017;12(4):1-15.
30. Alcamí J. Advances in the immunopathogenesis of HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;(8):486-96.
31. Zhang X, Hunt P, et al. Immune Activation While on Potent Antiretroviral Therapy Can Predict Subsequent CD4+ T-Cell Increases Through 15 Years of Treatment. *HIV Clinical Trials.* 2013;14(2):61-67.
32. Gil A. *Tratado de nutrición.* 3rd ed. 2017.
33. Mankal P, Kotler D. From Wasting to Obesity, Changes in Nutritional Concerns in HIV/AIDS. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2014;43(3):647-663.
34. Luengo Perez L, Blesa Sierra A, et al. *Nutrición y SIDA.* 2012.
35. Falasca K, Vecchiet J, et al. Effect of Probiotic Supplement on Cytokine Levels in HIV-Infected Individuals: A Preliminary Study. *Nutrients.* 2015;7(10):8335-8347.
36. Liberati A. PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *BMJ.* 2009.
37. Martínez Díaz J, Ortega Chacón V, et al. El diseño de preguntas clínicas en la práctica basada en la evidencia. *Modelos de formulación. Enfermería Global.* 2016;15(43).
38. Orientaciones terminológicas de ONUSIDA [Internet]. *Unaid.org.* 2015 [citado el 3 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2015_terminology_guidelines_es.pdf.
39. Stiksrud B, Nowak P et al. Reduced Levels of D-dimer and Changes in Gut Microbiota Composition After Probiotic Intervention in HIV-Infected Individuals on Stable ART. *JAIDS.* 2015;70(4):329-337.
40. Yang O, Kelesidis T, Cordova R et al. Immunomodulation of Antiretroviral Drug-Suppressed Chronic HIV-1 Infection in an Oral Probiotic Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *AIDS Research and Human Retroviruses.* 2014;30(10):988-995.
41. Serrano-Villar S, de Lagarde M et al. Effects of Immunonutrition in Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial (Promaltia Study). *Clinical Infectious Diseases.* 2018;1-35.
42. D'Ettoire G, Rossi G et al. Probiotic supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-treated HIV-1-positive patients. *Immunity, Inflammation and Disease.* 2017;5(3):244-26

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de condiciones incluidas en la definición revisada de casos de SIDA modificada por la CDC/OMS en 1987.

CONDICIÓN	LOCALIZACIÓN Y CARACTERÍSTICAS
1. Hongos: Candidiasis Coccidioidomicosis Criptococosis Histoplasmosis	Esófago, tráquea, bronquios, pulmones Diseminada o extrapulmonar Extrapulmonar Diseminada o extrapulmonar
2. Parásitos <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptosporidiosis</i> Isosporiasis Toxoplasmosis	Neumonía Diarrea más de un mes Diarrea más de un mes Cerebral, excluyendo recién nacidos
3. Bacterias: Micobacteria atípica Tuberculosis <i>Salmonella</i>	Diseminada o extrapulmonar Diseminada o extrapulmonar Septicemia recurrente no tifoídica
4. Virus: Citomegalovirus Virus herpes simple Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva VIH	Excluye hígado, bazo, ganglios y <1 mes de edad Ulceraciones, bronquitis, neumonitis, esofagitis Encefalopatía, síndrome consuntivo
5. Neoplasias: Linfoma de Burkitt Linfoma inmunoblástico Linfoma primario de cerebro Sarcoma de Kaposi	Paciente <60 años ó > 60 VIH+ Paciente <60 años ó > 60 VIH+