

# Probióticos, prebióticos y simbióticos

I. Vitoria Miñana

Unidad de Nutrición Infantil y Metabolopatías. Hospital La Fe.Valencia



## Resumen

Se revisan los beneficios para la salud de los probióticos, prebióticos y simbióticos. Los probióticos son suplementos alimenticios con microorganismos viables que causan alteraciones en la microflora. Los probióticos han demostrado ser modestamente efectivos en ensayos clínicos en el tratamiento de gastroenteritis viral aguda en niños sanos y en la prevención de diarrea asociada a antibióticos. Hay cierta evidencia de que los probióticos previenen la enterocolitis necrotizante en neonatos de 1.000-1.500 g, pero se necesitan más estudios al respecto. No se ha demostrado ningún papel beneficioso en el colon irritable o en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. También, se revisa la función fisiológica de los prebióticos. La leche materna contiene más de 130 oligosacáridos (OS) distintos. Los OS actúan como receptores competitivos sobre la superficie celular del huésped, previniendo así la adherencia de determinados patógenos. La mayoría de estudios demuestran que la adición de OS es bifidogénica y favorece unas heces más blandas. También, parece haber algún beneficio a largo plazo en la prevención del eccema atópico. Finalmente, en cuanto a la adición de simbióticos a las fórmulas infantiles, en la actualidad no hay datos suficientes para recomendar el uso rutinario de probióticos y prebióticos en las fórmulas.

## Abstract

*It is reviewed the health benefits of probiotics, prebiotics and synbiotics. Probiotics are supplements or foods that contain viable microorganisms that cause alterations of the microflora of the host. Use of probiotics has been shown to be modestly effective in randomized clinical trials (RCTs) in treating acute viral gastroenteritis in healthy children and preventing antibiotic-associated diarrhea in healthy children. There is some evidence that probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants (birth weight between 1000 and 1500 g), but more studies are needed. Probiotics have not been proven to be beneficial in treating irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. The physiological functions of prebiotic foods are reviewed too. Human milk contains more than 130 different oligosaccharides (OS). OS act as competitive receptors on the host cell surface, thereby preventing adhesion of a number of bacterial and viral pathogens. The majority of studies demonstrate that the addition of OS is bifidogenic and favors softer stools. It also seems to be a long-term benefit in the prevention of atopic eczema. Finally, with regard to the addition of synbiotics to infant formulas at present, there is insufficient data to recommend the routine use of probiotic- and/or prebiotic-supplemented formulae.*

**Palabras clave:** Oligosacáridos; Prebiótico; Probiótico; Simbiótico; Microbiota intestinal.

**Key words:** Oligosaccharides; Probiotic; Prebiotic; Synbiotic; Intestinal microbiota.

*Pediatr Integral 2011; XV(5): 446-455*

## Introducción

Los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de un número limitado de bacterias en el colon.

Los probióticos son microorganismos vivos o componentes celulares microbianos, que tienen efectos beneficiosos sobre la salud y el bienestar del huésped.

Los simbióticos son formulaciones que incluyen prebióticos y probióticos.

Los microorganismos son ubicuos y son factores importantes en la salud global de los seres humanos, así como de la Tierra. La idea de que las bacterias pueden afectar a la salud no es nueva. La menor incidencia de infecciones gastrointestinales y otras infecciones en el niño que toma lactancia materna se relaciona, en parte, con la situación de la flora intestinal. Por otra parte, desde los esfuerzos de sintetizar antibióticos para eliminar las cepas perjudiciales hasta el empleo de bacterias que evitaban la putrefacción, como ocurre con el yogur, ha habido un interés creciente en este campo<sup>(1)</sup>. La tecnología de los alimentos y la mayor participación de la industria han ayudado también al gran interés actual hacia los “ingredientes alimentarios que contienen bacterias beneficiosas o que favorecen su crecimiento”.

El término “prebiótico” se refiere a: “un ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de un número limitado de bacterias en el colon”.

Los requisitos que debe cumplir un componente alimenticio para ser considerado como prebiótico son<sup>(2)</sup>:

- No debe sufrir absorción o hidrólisis en la parte superior del tracto gastrointestinal.
- Debe ser fermentado en grado variable por las bacterias del colon.
- Tiene que ser un sustrato selectivo para una o varias bacterias comensales beneficiosas; de modo que, aumenten su crecimiento de forma selectiva y alteren la flora hacia una composición más saludable.
- Han de inducir efectos sistémicos o luminales positivos para la salud del

huésped a través de la producción de energía, sustratos metabólicos y micronutrientes útiles.

Los prebióticos aplicados en nutrición son, básicamente: inulina, fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS). Para el lactante, el suministro natural de oligosacáridos es la leche materna y, en las demás edades, la fuente dietética natural de FOS son algunos vegetales, como las cebollas y los espárragos. Todos estos ingredientes sufren la fermentación bacteriana en el colon, suministrando energía y nutrientes para la proliferación de lactobacilos y bifidobacterias y para el crecimiento de la propia mucosa intestinal.

En algunas publicaciones, también se consideran prebióticos los componentes de la fibra soluble (pectinas, gomas y mucílagos), cuyas fuentes dietéticas son: avena, legumbres, cítricos y manzana, sobre todo. En realidad, son más bien “alimentos colónicos”, porque llegan al colon sin ser modificados pero no todos ellos consiguen estimular solamente el crecimiento de las cepas beneficiosas y no de todas, como habitualmente ocurre.

Los probióticos son microorganismos vivos o componentes celulares microbianos, que tienen efectos beneficiosos sobre la salud y el bienestar del huésped. Estas sustancias se pueden administrar como medicamentos o ser incluidos en los alimentos, fundamentalmente en forma de productos lácteos fermentados. Los requisitos que debe cumplir una bacteria para ser considerada como probiótico son:

- In vitro:
  - Resistencia al ácido.
  - Resistencia a las sales biliares.
  - Adherencia a las células epiteliales intestinales en el cultivo.
  - Unión al moco gastrointestinal.
- In vivo:
  - Competición con microbios patógenos.
  - Actividad bactericida frente a patógenos.
  - Modificar el balance bacteriano del colon hacia una composición más favorable.

Los probióticos más estudiados son especies de *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*, y también levaduras (*Saccharomyces boulardii* o *cerevisae*).

Los simbióticos combinan en sus formulaciones la unión de prebióticos y de probióticos, lo que aprovecharía más los beneficios de su unión.

Tras un repaso de la composición y funciones de la flora intestinal, se revisarán fundamentalmente los estudios relativos al empleo de los probióticos en situaciones patológicas y de los prebióticos en sujetos sanos, no presentando de forma aislada la de simbióticos, dado el escaso número de estudios realizados en niños.

## La microbiota intestinal

La superficie intestinal es la segunda en extensión, tras la piel, del organismo, y es la principal zona de contacto frente a agentes externos infecciosos o tóxicos. Hay cerca de 300 a 500 especies diferentes de bacterias y el número de células microbianas es 10 veces mayor que el número de células eucariotas del organismo. El número de genes de la flora intestinal es 5 veces mayor que el de las células eucariotas<sup>(3)</sup>.

La composición de la flora intestinal varía según la parte del intestino:

- Tramos altos (estómago, duodeno y yeyuno): pocas especies de bacterias adheridas al epitelio o en tránsito debido a la mayor motilidad intestinal y a la secreción ácida pancreática y biliar.
- Tramos bajos (íleon y colon): puede llegar a haber hasta  $10^{12}$  células por gramo de contenido luminal, lo que supone centenares de gramos de bacterias vivas en la luz intestinal.

Se van a repasar los principales beneficios que una flora bifidógena le proporciona al niño, pero antes, cabe recordar que, las primeras bacterias pueden modular la expresión de genes de las células intestinales del huésped, de modo que favorecen el crecimiento de ellas mismas e impiden el de otras; por lo que, la colonización inicial puede condicionar la composición final de la flora en el adulto.

## Colonización del tracto gastrointestinal en la infancia

La colonización del tracto gastrointestinal depende de múltiples factores: colonización materna, el tipo de parto, el tipo de lactancia, el país donde se vive y el empleo de antibióticos, entre otros.

La colonización del tracto gastrointestinal se produce a las pocas horas del nacimiento. A partir de las 12 horas de vida, en el meconio ya hay enterobacteriáceas y estreptococos en el 80-90% de niños<sup>(4)</sup>. En los primeros días, se va a producir la colonización bacteriana, que va a depender de varios factores:

- a) Colonización materna (flora materna vaginal, fecal y oral). En el primer día de vida, se han identificado cepas de *Streptococcus faecalis*, de *Streptococcus bovis* y, también, de *Escherichia coli*, y esta flora predomina durante unos 4 días en todos los neonatos independientemente del tipo de lactancia.
- b) El tipo de parto: vaginal o cesárea. En el niño nacido por parto vaginal, hay un predominio de anaerobios (sobre todo, *Bacteroides*) y en el nacido por cesárea, además de anaerobios, hay enterobacteriáceas y gram negativos. En el lactante nacido por cesárea, se alcanza el nivel de Lactobacilos (LB) del parto vaginal hacia los 10 días y el nivel de Bifidobacterias (BF) hacia el mes.
- c) El tipo de lactancia: materna o artificial. En el niño que toma pecho y hacia los 6 días de vida, hay un predominio de BF (*B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*...) y LB (*L. acidophilus*) en las deposiciones, con una proporción de 1.000:1 en relación con las enterobacteriáceas; mientras que, en los lactados con fórmulas infantiles, hay un predominio de éstas sobre las BF en una relación de 10:1. El niño con lactancia artificial tiene un predominio de *Bacteroides*, *Clostridium* y *Enterobacteriaceae* (la flora es más diversa y menos estable).  
El lactante con LM exclusiva hasta los 4 meses consigue tener un predominio de BF hasta 5 meses después de iniciado el beikost; es decir, la LM permite un predominio de BF incluso tras la introducción de la alimentación complementaria<sup>(5)</sup>.
- d) El pertenecer a un país desarrollado o en vías de desarrollo (la carga ambiental), lo que explica la complejidad de la colonización gastrointestinal.
- e) El empleo de antibióticos, como es el caso de neonatos en cuidados intensivos, en los que hay una supre-

**Tabla I.** Funciones de la flora intestinal

- **Metabólica:**
  - a) Fermentación y putrefacción
  - b) Síntesis de vitaminas
  - c) Absorción de calcio, hierro y magnesio
  - d) Metabolismo lipídico
  - e) Otras funciones metabólicas de AGCC
- **Efecto protector:**
  - a) El efecto barrera
  - b) Interacciones entre las bacterias intestinales y la inmunidad del huésped
- **Función trófica**

**Tabla II.** Flora intestinal: papel en la fermentación y putrefacción de los sustratos en el intestino

Proceso	Fermentación	Putrefacción
Sustrato	Hidratos de carbono	Péptidos
Enzimas	Glucohidrolasas	Peptidasas
Productos	Ácidos grasos de cadena corta: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Propiónico</li> <li>• Acético</li> <li>• Butírico</li> </ul>	Aminas Amonio Fenoles Tioles...
Localización en el aparato digestivo	Ciego Colon ascendente	Colon descendente
pH fecal	Ácido	Neutro
Crecimiento de las bacterias	Mayor	Menor

sión de la flora anaeróbica y aumento de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Pseudomonas*.

La composición de la flora del adulto se alcanza hacia los 2 años y está formada por gérmenes anaerobios y aerobios:

- a) Anaerobios (100 a 1.000 veces más que aerobios), géneros: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Ruminococcus*.
  - b) Aerobios (anaerobios facultativos): *Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Lactobacillus*, *Proteus*...
- La composición de la flora es estable en un mismo individuo a lo largo de su vida y está influida por:
- Factores fisiológicos: capa de mucus, peristaltismo intestinal, velocidad de recambio intestinal, actividad enzimática endógena y alimentación, aunque ésta parece ser poco importante.
  - Factores patológicos: diarrea aguda, tratamiento con antibióticos...

**Funciones de la flora intestinal**

(Tabla I)

En el ciego y el colon derecho se produce sobre todo fermentación de hidratos de carbono con producción de ácidos grasos de cadena corta, lo que condiciona un pH ácido y un rápido crecimiento bacteriano.

**Metabólica**

**Fermentación y putrefacción** (Tabla II)

La fermentación es producida sobre todo por las BFD y LB al actuar sobre residuos dietéticos no digeribles:

- Polisacáridos (celulosa, hemicelulosa, gomas, pectinas).
- Oligosacáridos.
- Azúcares no absorbidos.
- Alcohol.
- Moco endógeno (mucinas, glicoesfingolípidos...) producido en las células epiteliales.

La fermentación se realiza por medio de glicohidrolasas, enzimas de la propia flora, que producen, como me-

tabolitos finales, ácidos grasos de cadena corta (AGCC): butírico, propiónico y acético.

Sin embargo, la putrefacción consiste en el metabolismo anaerobio de péptidos no absorbidos, tales como:

- Colágeno y elastina de fuentes dietéticas.
- Células epiteliales...

La putrefacción por medio de peptidasas produce AGCC en menor medida y, sobre todo: aminas, amonio, fenoles, tioles e indoles.

En el ciego y en el colon derecho, se produce sobre todo fermentación con producción de AGCC, con lo que el pH es ácido (5-6) y hay un rápido crecimiento bacteriano. Sin embargo, en el colon distal, el fenómeno dominante es la putrefacción, con lo que el pH es neutro, de modo que hay un escaso crecimiento bacteriano.

#### Síntesis de vitaminas

El género *Bifidobacterium* favorece la síntesis de: vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, tiamina, ácido fólico y ácido nicotínico, aunque no se sabe el grado de aprovechamiento de estas vitaminas.

#### Absorción de calcio, hierro y magnesio

Los AGCC en el ciego favorecen la absorción de estos iones, debido a que el bajo pH produce un aumento de solubilidad y una mayor absorción por difusión pasiva (vía paracelular). Además, las BFD y *Clostridium* producen fitasas que logran la defosforilación del ácido fítico de la fibra alimentaria de cereales y soja (hexafofato de mioinositol), de modo que se evita la formación de cargas negativas, con lo que no se unen a cationes como Ca, Fe o Zn y mejoran su biodisponibilidad.

#### Metabolismo lipídico

Se produce un descenso de los niveles plasmáticos de colesterol por tres mecanismos:

- El ácido propiónico generado disminuye la expresión de enzimas lipogénicas hepáticas, con lo que hay una menor síntesis de triglicéridos y ácidos grasos.
- El ácido acético disminuye la concentración del colesterol circulante a través de varios mecanismos: inhibición de la síntesis hepática de

colesterol, redistribución del colesterol desde el plasma al hígado y, por último, desconjugación de sales biliares en el colon por la acción de hidrolasas de las sales biliares, con la consiguiente disminución de la absorción de éstas y su mayor excreción fecal, aumentando la síntesis de ácidos biliares *de novo* a partir del colesterol.

- La mayor desconjugación de ácidos biliares, con la consiguiente menor solubilización y absorción de lípidos en el intestino.

#### Otras funciones metabólicas de los AGCC

El butirato interviene en el metabolismo del epitelio intestinal, donde supone una importante fuente energética (60-70%) del colonocito. El acetato se aprovecha por el tejido muscular y el propionato en el hígado.

La acidificación resultante favorece el paso de amoníaco a amonio, con lo que hay un aumento de la excreción fecal del mismo y descenso de la uremia. Asimismo, el pH ácido favorece que las sales biliares primarias no pasen a secundarias (implicadas en el cáncer de colon).

#### Efecto protector

**La flora intestinal tiene un efecto protector o barrera, relacionado con la permeabilidad intestinal y el riesgo de enfermedad alérgica.**

#### El efecto barrera

Los AGCC condicionan un pH bajo, con lo que se inhibe el desarrollo de gérmenes patógenos. Asimismo, *in vitro*, las bacterias de la flora intestinal compiten por sitios de anclaje en el borde en cepillo con bacterias enteropatógenas, al tiempo que compiten por la biodisponibilidad de nutrientes en los nichos ecológicos y producen bacteriocinas, sustancias que inhiben el crecimiento de bacterias patógenas. La barrera intestinal inmadura puede favorecer una transferencia aumentada de antígenos, lo que produce inflamación y el consiguiente aumento de permeabilidad y riesgo de enfermedad alérgica. En algunos estudios clínicos, se ha demostrado que la flora microbiana con mayor porcentaje

de bifidobacterias se asocia con menor prevalencia de atopia.

#### Interacciones entre las bacterias intestinales y la inmunidad del huésped

A nivel experimental, animales en ambiente libre de gérmenes intestinales cuando se colonizan tienen:

- Aumento de folículos linfoides intestinales.
- Aumento de linfocitos intraepiteliales.
- Aumento de inmunoglobulinas en la lámina propia, lo que podría relacionarse con la tolerancia oral.

Por otra parte, actualmente, se acepta que la interacción entre el tejido linfóide del intestino y la flora intestinal en la fase precoz en la vida es crucial para el desarrollo del sistema inmunoregulador.

#### Trófica

Los tres AGCC favorecen el crecimiento y diferenciación de células epiteliales *in vivo*. Además, el butirato revierte células de fenotipo neoplásico a no neoplásico *in vitro*, lo que ha servido de base para estudiar el papel preventivo sobre la colitis ulcerosa.

### Probióticos y enfermedades del niño

Los probióticos han sido estudiados, sobre todo, en el contexto de enfermedades gastrointestinales (diarrea aguda, diarrea asociada a antibióticos, enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea crónica inespecífica) o sistémicas, tales como: alergias o eccema atópico; por lo que, nos referiremos, fundamentalmente, a los estudios realizados en estos campos.

#### Diarrea aguda en el niño

**La administración de probióticos consigue disminuir la duración de la diarrea 0,6 a 0,8 días. Con el empleo de *Lactobacillus*, se reduce la frecuencia de las deposiciones diarias en 1,6 al segundo día del tratamiento. La utilización precoz, en la fase de rehidratación oral, parece más efectiva.**

#### Prevención de diarrea aguda infecciosa

Los resultados de ensayos clínicos aleatorios (ECA) indican un modesto

beneficio al dar probióticos para prevenir las diarreas infecciosas en lactantes y niños. La mayoría de estudios están realizados en guarderías o escuelas infantiles. Las cepas de probióticos más empleados incluyen: *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), *Lactobacillus casei*, *Streptococcus thermophilus* o *Lactobacillus reuteri*, junto con leche o fórmula adaptada. El agente etiológico más frecuente es el Rotavirus. Según el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (AAP)<sup>(6)</sup>, probablemente es más efectivo el empleo de la vacuna frente a Rotavirus que el uso de probióticos para prevenir las diarreas en guarderías.

#### Tratamiento de la diarrea aguda infecciosa

El impacto del tratamiento con probióticos en la diarrea aguda infantil ha sido analizada en dos metaanálisis. En el primero, se incluyen 18 ensayos clínicos con niños menores de 5 años, sin patología crónica, que tienen una diarrea aguda<sup>(7)</sup>. Se demostraba que la administración de probióticos (sobre todo, *Lactobacillus*) consigue disminuir 0,8 días (0,6 a 1,1 días) la duración de la diarrea. En subsecuentes análisis, limitados a 9 de los 18 estudios, el diseño era ensayo clínico aleatorio cruzado (ECAC), también se demuestra una reducción de 0,6 días (1 a 0,3 días). Rotavirus fue el agente causal entre el 10 y 100% de los niños incluidos.

Hay otro metaanálisis en el que se restringe el estudio a 9 ECAC que emplean *Lactobacillus* en caso de diarrea aguda, de los que 7 están incluidos en el anterior trabajo de revisión<sup>(8)</sup>. Los niños son menores de 3 años en 8 de los 9 trabajos y Rotavirus es el agente causal más frecuente. En 4 ECAC se emplea *Lactobacillus GG*, en 2 *Lactobacillus reuteri* y, en los restantes, *Lactobacillus acidophilus* junto con *Lactobacillus bulgaricus*. Como resumen, se demuestra una reducción en la duración de la diarrea en 0,7 días [Intervalo de Confianza (IC) del 95%: 0,3-1,2 días] y se reduce la frecuencia de las deposiciones diarias en 1,6 al segundo día del tratamiento (IC del 95%: 0,7-2,6) en los participantes que tomaron *Lactobacillus* comparados con aquellos que tomaron placebo. Los efectos beneficiosos fueron más notables cuando el tratamiento con probióticos se inició

tempranamente en el curso de la enfermedad.

Estos resultados, aun siendo estadísticamente significativos, sólo presentan una mejoría clínica discreta, quizás explicable por las características tan variables de los estudios: de los nueve trabajos analizados, ocho fueron realizados en pacientes hospitalizados y el otro en niños hospitalizados y ambulatorios. La dosis y la cepa del lactobacilo no fue la misma, en siete de ellos se empleó un solo lactobacilo y en dos se usaron mezclas de dos bacterias. Un trabajo se realizó con *Lactobacillus* muertos y sólo uno fue multicéntrico en varios países, en tanto que, de los restantes, dos se desarrollaron en países en vías de desarrollo y seis en países desarrollados. Por último, en todos se demostró una tendencia a obtener mejores resultados con dosis de bacterias más altas.

Una revisión Cochrane<sup>(9)</sup> de 2010 también indica el papel beneficioso de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa en el niño pero, sobre todo, en la gastroenteritis viral. LGG es el probiótico más efectivo y su acción es dosis-dependiente, siendo más útil si se emplea en la fase inicial de la diarrea, incluso en la fase de rehidratación oral.

#### Diarrea asociada a antibióticos (DAA)

**Los probióticos pueden ser útiles para prevenir la DAA pero no para el tratamiento de la misma.**

Debido a que el empleo de antibióticos es muy alto entre los niños, el hecho de que la asociación de un prebiótico fuera beneficiosa ha recibido mucha atención en la literatura pediátrica.

La ingestión de probióticos, sobre todo de *Saccharomyces boulardii* y varias cepas de *Lactobacillus* en combinación con antibióticos, reduce el riesgo de DAA, como se demuestra en dos metaanálisis de D'Souza y Cremonini. Sin embargo, estos trabajos se realizaron sobre todo en adultos, por lo que sus conclusiones podrían no ser aplicables a los niños.

En un metaanálisis<sup>(10)</sup>, sin embargo, se incluyeron 6 ECAC con un total de 766 niños. El tratamiento con probióticos redujo el riesgo de DAA en un 16,6% (28,5% a 11,9%, RR 0,44, IC

0,25-0,77); de modo que, con el tratamiento de siete pacientes con probióticos, se prevendría un caso de DAA (el número necesario para tratar (NNT) = 7, IC del 95% de 5-10). Dos ECAC expresamente examinaron el efecto de los probióticos sobre la diarrea por *Clostridium difficile*, pero sólo se halló una tendencia no significativa de disminución del riesgo en el grupo de tratamiento (RR 0,38, 95% del IC de 0,12-1,18). El análisis de subgrupos demostró que la reducción del riesgo de DAA se asociaba con el empleo de: *Lactobacillus GG* (2 ECAC, 307 participantes, RR 0,3, IC del 95% 0,15 a 0,6), *S. boulardii* (1 ECAC, 246 participantes, RR 0,2, IC del 95% 0,07-0,6), o *B. lactis* junto con *Str. thermophilus* (1 ECAC, 157 participantes, RR 0,5, IC del 95%, 0,3 a 0,95).

Hay que señalar que, en los 6 ECAC, el tipo de antibiótico (desde amoxicilina a cefalosporinas) y el tipo de proceso infeccioso (desde infecciones respiratorias superiores a sepsis y meningitis) no eran similares pero, al menos, tres tipos de cepas parecieron ser útiles: *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG* y la combinación de *Bacillus lactis* y *Str. thermophilus*. Los mecanismos de acción no son bien conocidos, aunque se ha sugerido que el mecanismo de protección de la levadura *Saccharomyces boulardii* en la diarrea inducida por *Clostridium difficile* se debería a la digestión proteolítica de las toxinas A y B de *Clostridium* por las proteasas secretadas por la levadura.

En otro metaanálisis, se incluyen 5 de los 6 ECAC del anterior metaanálisis y otro más en el que se administra *Lactobacillus sporogens* junto con fructooligosacáridos. Los resultados finales son semejantes.

Los autores de estos metaanálisis correctamente advierten que, en la mayoría de casos, la DAA es autolimitada y que no se asocia con una morbilidad significativa, por lo que es importante identificar a poblaciones de pacientes que, probablemente, puedan experimentar la ventaja, clínicamente significativa, del empleo de probióticos.

Según el informe del Comité de Nutrición de la AAP<sup>(6)</sup>, los probióticos pueden emplearse para prevenir la DAA pero no para el tratamiento de la misma.

## Enterocolitis necrotizante

**A pesar de resultados prometedores con el empleo de probióticos en ensayos clínicos aleatorios, hay que ser prudentes en su recomendación en la enterocolitis necrotizante dada la inmadurez inmunológica y el escaso número de casos.**

El intestino del recién nacido pre-término tiende a ser colonizado por coliformes, enterococos y bacteroides. Algunos autores han encontrado que *Bifidobacteria*, habitualmente presente en el intestino del neonato a término, es indetectable hasta la segunda semana y predomina más allá de la cuarta semana. Por ello, se ha intentado “normalizar” la flora intestinal con la administración profiláctica de “bacterias beneficiosas” que serían los probióticos.

Los tres ECAC con probióticos en neonatos de muy bajo peso al nacimiento que más esperanza han dado a su empleo son los indicados en la tabla III.

En un ensayo clínico realizado en Israel (Bin-Nun y cols.), a neonatos con un peso al nacimiento menor de 1.500 gramos se les administró diariamente un suplemento de una mezcla probiótica (*Bifidobacteria infantis*, *Streptococcus thermophilus* y *Bifidobacteria bifidus*) de  $10^9$  unidades formadoras de colonia o placebo. La incidencia de enterocolitis necrotizante (ENC) se redujo en el grupo de estudio (4% vs 16,4%;  $P = 0,03$ ) y la ENC fue menos severa en el grupo con suplemento de probióticos (criterios de Bell  $2,3 \pm 0,5$  vs  $1,3 \pm 0,5$ ;  $P = ,005$ ).

En otro ECAC (Lin HC, Taiwan), los niños del grupo de estudio tomaron Infloran (*Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis*) junto con leche materna frente al grupo control, que tomaba pecho. La incidencia de ENC fue significativamente menor en el grupo de estudio respecto al control (2 de 180 vs 10 de 187). En ningún hemocultivo creció *Lactobacillus* o *Bifidobacterium species*.

Finalmente, en un estudio multicéntrico realizado en Italia, se suplementó con *Lactobacillus GG*,  $6 \times 10^9$  UFC/día en neonatos con <33 semanas de gestación o 1.500 g de peso al nacimiento. El suplemento de *Lactobacillus* se dio una vez al día durante 50 días. Cuando se comparó con el grupo control, hubo menos casos de ENC, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla III.** Ensayos clínicos aleatorios realizados en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento para valorar el riesgo de enterocolitis necrotizante tras la administración de probióticos

Estudio	Intervención n/N (%)	Control n/N (%)	Riesgo relativo	Diferencia de riesgo
Jerusalén (Bin-Nun)	1/72 (1,4)	10/73 (13,7)	0,10	0,12
Taiwan (Lin HC)	2/180 (1,1)	10/187 (5,3)	0,21	0,042
Italia (Dani C)	4/295 (1,4)	8/290 (2,7)	0,52	0,013

Posteriormente, en una revisión Cochrane<sup>(12)</sup> 2008 basada en 9 ECAC, que incluyen estos 3 anteriores, se indicó que los prematuros con peso al nacimiento mayor de 1.000 gramos podrían beneficiarse del empleo de suplemento de probióticos. Sin embargo, a pesar de un nuevo meta-análisis en el que se sigue afirmando el papel preventivo de los probióticos<sup>(13)</sup>, la AAP<sup>(6)</sup> señala que hay que ser más prudentes basándose en nuevos estudios<sup>(14)</sup> publicados posteriormente a la revisión Cochrane, en los que no se demuestra una menor incidencia de enterocolitis necrotizante y en el que parece haber mayor riesgo de sepsis.

## Síndrome del intestino irritable

**En el síndrome del intestino irritable y en la enfermedad inflamatoria intestinal, el empleo de probióticos tiene escasos efectos terapéuticos según los datos de los trabajos publicados.**

En un ECAC se administró *Lactobacillus GG* durante 6 semanas a 50 niños que cumplían los criterios de Roma para el síndrome del intestino irritable. *Lactobacillus GG* no fue superior al placebo en el tratamiento del dolor abdominal, aunque ayudó a disminuir la sensación de distensión abdominal.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

Se ha sentado la hipótesis de que defectos en la función de barrera de la mucosa intestinal podrían iniciar respuestas anormales inmunes en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. En adultos, una preparación combinada de probióticos ha sido usada para mantener la remisión en la colitis ulcerosa y prevenir el inicio de pouchitis. También, se ha sugerido que la modulación de la flora intestinal puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Sin

embargo, una revisión basada en medicina basada en la evidencia indica que se necesita hacer más ensayos con mayor número de individuos. Finalmente, los datos pediátricos en relación con la enfermedad inflamatoria intestinal se limitan a estudios con pocos casos<sup>(15)</sup>.

## Dermatitis atópica

**Los resultados de los ensayos clínicos aleatorios en los que se han usado probióticos para prevenir la dermatitis atópica, aunque esperanzadores, son preliminares y necesitan confirmación. En el caso del tratamiento, no han demostrado ser beneficiosos.**

Como se indicó anteriormente, la secuencia de la colonización bacteriana intestinal de los neonatos y lactantes es, probablemente, importante para el desarrollo de la respuesta inmune. El reconocimiento por el sistema inmune de lo propio y de lo ajeno, así como el tipo de respuestas inflamatorias generadas más tarde en la vida están, probablemente, afectadas por la alimentación del lactante y la adquisición de la población bacteriana comensal intestinal en la que también influye la predisposición genética. Durante el embarazo, el perfil de respuesta inflamatoria de citocinas del feto se desvía de la inmunidad celular mediada (linfocitos T-1 helper) hacia la inmunidad humoral (tipo Th2), que es la inmunidad en la que se basa la alergia en los primeros años de vida. La hipótesis del riesgo de enfermedad alérgica, como resultado de la falta o retraso en el eventual cambio desde la respuesta predominante Th2 hacia un equilibrio en las respuestas Th2 y Th1, es la base de la administración de probióticos durante un periodo de tiempo en el que la población natural de la flora intestinal es productora de ácido láctico; de modo que, podría equilibrar el

balance entre las repuestas Th1 y Th2. Además, la microbiota del lactante atópico tiene más bacterias *Clostridium* y menos *Bifidobacterium*, sobre todo en el niño alimentado con fórmula. Finalmente, la permeabilidad intestinal está aumentada en pacientes alérgicos, y esto ayudaría al paso de antígenos proteicos inductores de alergia a partir de la dieta. Esto es el primer paso de la llamada marcha atópica. Los probióticos restaurarían la permeabilidad normal intestinal, mejorando el procesamiento de los antígenos de la dieta.

#### Prevención de la dermatitis atópica

En cuanto a la eficacia preventiva de la dermatitis atópica, en un ECAC se administró *Lactobacillus GG* prenatalmente a madres con una historia familiar de enfermedad atópica y, después del nacimiento, durante 6 meses a sus hijos. Los resultados mostraron un significativo aumento de eczema atópico a los 2 años en el grupo placebo (Kalliomaki M, 2001). Los efectos inmunomoduladores de *Lactobacillus rhamnosus GG* han sido demostrados también en leche humana. En 62 parejas madre-hijo, se administró este prebiótico durante 4 semanas antes del parto y durante tres meses con la lactancia materna, aumentando el potencial inmuno-protector de la leche humana, con un incremento de TGFβ2 en la leche de madres que tomaron suplemento (Kirjavainen P, 2002). Sin embargo, tal como concluye la revisión de la Cochrane<sup>(16)</sup>, hay insuficiente evidencia para recomendar de forma rutinaria el empleo de probióticos a las embarazadas o lactantes para prevenir las enfermedades alérgicas en la infancia. Las posibles explicaciones son: la variabilidad de susceptibilidad genética, las distintas cepas y dosis de probióticos, así como el tipo de alimentación del niño.

#### Tratamiento de la dermatitis atópica

En ensayos clínicos, los probióticos parecen ser útiles para el tratamiento de varias condiciones relativas a la marcha atópica. En 27 lactantes con eczema atópico y lactancia materna, se encontró una significativa reducción del score de gravedad y de la proteína eosinofílica X en orina en los lactantes a los que se suplementó con fórmulas de hidroliza-

**Tabla IV.** Tipos de oligosacáridos alimentarios y procedencia de los mismos

Tipo de OS	Fuente
Fructo-OS (FOS) (levanos e inulina)	Achicoria, cebolla, ajo, alcachofa
Galacto-OS (GOS)	Beta-GOS: leche Alfa-GOS: legumbres
Xilo-OS (XOS)	Frutas, verduras, miel, leche
Isomaltosoligosacáridos (IMOS)	Salsa de soja, sake, miel

do extenso de suero y *Bifidobacterium lactis* Bb-12 o *Lactobacillus GG* comparados con la misma fórmula sin probióticos (Isolauro E, 2000). Estos efectos se vieron en probióticos viables y no en probióticos inactivados por el calor.

Otro estudio doble ciego y controlado con placebo demostró que una combinación de *L. rhamnosus* 19070-2 y *L. reuteri* DSM 122460 ingerida durante 6 semanas por niños de entre 1 y 13 años de edad puede ser beneficiosa para el tratamiento de la dermatitis atópica (Roselfeldt V, 2003). Estos resultados son esperanzadores, pero, tal como resume la revisión Cochrane 2008<sup>(17)</sup>, los probióticos no han demostrado todavía ser efectivos en el tratamiento del eczema atópico.

#### Otras enfermedades

Se siguen realizando estudios en relación con el empleo de probióticos en diversas enfermedades, tales como: infección por *Helicobacter pylori* (asociado al tratamiento erradicador, lograría tasas de erradicación más elevadas), infección sistémica en unidades de cuidados intensivos (empleo de probióticos por nutrición enteral) o tratamiento del cólico del lactante, cuyos resultados en el ámbito pediátrico son escasos para extraer conclusiones.

#### Evidencia de la seguridad de los probióticos

Los ensayos clínicos no han revelado efectos mayores indeseables de los probióticos en individuos sanos y el consumo a largo plazo parece ser seguro y bien tolerado; sin embargo, hay casos documentados de septicemia, neumonía y meningitis en neonatos y niños con inmunodepresión. Las formas seguras de bacterias probióticas parecen encontrarse en los alimentos fermentados, como el yogur o el kéfir; si bien, las

formas suplementadas aportan mucho mayor número de bacterias.

Por otro lado, las dosis investigadas oscilan entre 1 millón y 300 billones de unidades formadoras de colonias diarias. Los probióticos suelen administrarse en forma de polvo o cápsulas pero hay una gran discrepancia en la literatura acerca de las dosis apropiadas y la forma de administración en niños. Así, algunos requieren refrigeración hasta su consumo, otros necesitan ser tomados disueltos o mezclados con bebidas y otros deben tomarse con el estómago vacío por ser sensibles al ácido gástrico; de modo que, no se puede generalizar ni la forma de administrar, ni la dosis, ni la duración, sino que hay que ajustarse a las condiciones exactas en las que se ha realizado un trabajo si queremos reproducir sus efectos.

#### Prebióticos en Pediatría

Los únicos prebióticos de los que se tiene suficiente conocimiento como para considerarlos como tales, por cumplir los requisitos apuntados al principio del tema, son los oligosacáridos.

Los oligosacáridos (OS) son hidratos de carbono que contienen más de 3 monómeros unidos por enlaces glucosídicos. Aunque habitualmente, se consideran OS hasta 30 moléculas de monosacáridos y polisacáridos a partir de esa cifra, la diferencia entre OS y polisacáridos no está estrictamente definida. Los OS están presentes en: leche humana, frutas, vegetales y miel, fundamentalmente. La fuente de los principales tipos de OS se muestra en la tabla IV.

Se emplean distintos OS según el país de origen. Así, en la industria alimentaria de Europa y Estados Unidos, se utilizan fructanos tipo inulina, FOS y GOS; mientras que, en Japón se emplean isomalto-OS y xilo-OS extraídos

de plantas y sintetizados a partir de lactosa o sacarosa. Los fructanos tipo inulina y los FOS se obtienen a partir de la cebolla, banana, trigo, puerro y, sobre todo, raíz de achicoria. El grado de polimerización de los fructanos tipo inulina es de 2 a 60, con una mayoría de 12 monómeros.

### Oligosacáridos en leche humana

Los OS de la leche humana (LH) son hidratos de carbono que tienen lactosa en el extremo reductor y fucosa o ácido siálico en el extremo no reductor. La mayoría de OS de la LH tienen de 3 a 8 moléculas de los siguientes monosacáridos: D-glucosa (Glc), D-galactosa (Gal), N-acetilglucosamina (GlcNAc), L-fucosa (Fuc) y ácido siálico (Sial). A partir de la lactosa (extremo reductor), se añaden residuos de Gal con un enlace  $\beta$ 1-6 o residuos GlcNAc unidos en enlace  $\beta$ 1-3 por medio de glucosil-transferasas. Las moléculas se van haciendo más complejas a medida que se añaden residuos de Fuc o lactosamina en diferentes posiciones.

Los OS de la LH pueden estar en forma libre o conjugados. Los OS libres son el tercer componente en importancia de la LH tras la lactosa y los lípidos. Los OS conjugados incluyen: glicoproteínas, glicolípidos, glucosaminoglicanos y otros. Por otra parte, también se diferencian los OS de la LH en neutros (75-85%) y ácidos.

El contenido de OS libres en la LH madura es de 9 a 12 g/L, llegando a ser de 15 a 23 g/L en el calostro. No hay diferencias importantes en cuanto a la edad gestacional. La caracterización bioquímica mediante cromatografía ha permitido aislar alrededor de 130 OS distintos en LH, del tipo Galacto-OS (GOS) y Fructo-OS (FOS). La concentración total de OS disminuye a medida que avanza la lactancia, siendo al año aproximadamente la mitad respecto de la que hay en los primeros días de vida.

Los OS neutros más importantes, según el enlace de fucosa que se realiza en la posición alfa 1-2 o alfa 1-3 son, básicamente, OS-2 y OS-3.

### Efectos de los OS de la LH

**Los OS de la leche humana tienen efecto antiinfeccioso (probablemente selectivo), bifidogénico e inmunomodulador.**

Los dos principales efectos demostrados de los OS de la LH son el antiinfeccioso y el bifidogénico<sup>(19)</sup>.

#### Efecto antiinfeccioso

En estudios *in vitro*, se ha demostrado que los OS de la LH tienen una estructura semejante a la de los receptores específicos hidrocarbonados de bacterias, toxinas y virus; de modo que, actúan como receptores competitivos en las células intestinales de superficie del huésped, previniendo la adhesión de patógenos. Se ha demostrado que los OS-2 inhiben el enlace con ligandos de células del huésped con: *Campylobacter jejuni*, Calicivirus, Enterotoxina ST de *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Helicobacter pylori*.

En un estudio de cohortes de niños mexicanos, realizado en 93 niños que tomaron lactancia materna hasta los 9 meses, se calculó la incidencia de diarreas hasta los 2 años y se comparó con el contenido en OS de la LH. A los 1-5 semanas de vida, el 75% de los OS fucosilados en LH son OS-2 fucosilados. Se demostró que hay una relación entre la incidencia de gastroenteritis por *Campylobacter*, así como el total de diarreas moderadas o severas y la baja concentración de OS-2.

Si los OS-2 son importantes para la prevención de infecciones entéricas y hay variaciones individuales en la composición de LM según distintas partes del mundo, cabe preguntarse si ha habido una adaptación genética a los receptores que convenía inhibir, actuando la adaptación a las infecciones como una fuerza selectiva de la evolución humana.

#### Efecto bifidogénico

Los factores de la LH que favorecen el predominio de la flora bifidógena son múltiples: lactoferrina, nucleótidos, menor concentración de proteínas y de fósforo, así como los propios OS. Los OS de la LH son bifidógenos debido a que sirven como sustrato alimentario de las bifidobacterias (BFD) y lactobacilos (LB), fundamentalmente.

Según el concepto clásico de Gibson y Roberfroid, para considerar a una sustancia como prebiótico, se le exige que: no sea digerible, de modo que llegue al colon, que sea un sustrato de la flora

microbiana y fomente el crecimiento de BF y LB y que reduzca el crecimiento de bacterias patógenas. En este sentido, los OS de la LH son resistentes a la digestión enzimática, alcanzando el colon. Se eliminan por orina en un 1% (se absorberían un 10%) y se eliminan por heces 10 veces más, debido a que hay glicanos que se producen por digestión de polisacáridos parcialmente absorbidos.

### Prebióticos en fórmulas infantiles

**En la actualidad, no hay datos suficientes para recomendar el uso rutinario de probióticos y prebióticos en las fórmulas para lactantes.**

En el informe del Comité de Nutrición de la ESPGHAN de 2004<sup>(20)</sup>, se hacía referencia a tres ensayos clínicos aleatorios (ECA) en los que se añadieron suplementos de OS a fórmulas infantiles. Estos tres estudios comprenden un total de 286 niños. En todos los casos, se empleó una mezcla de GOS (90%) y FOS (10%) y, en uno de ellos, se utilizó una concentración variable de 0,4, 0,8 y 1 g de OS por 100 ml.

Las principales conclusiones fueron:

1. Se produce un aumento de bifidobacterias (BFD) en heces.
2. Este aumento de bifidobacterias es dosis-dependiente.
3. El aumento de *Lactobacillus* (LB) sólo se demuestra en un estudio.
4. No hay diferencias en el número de niños con cultivo de heces positivo a bacterias potencialmente patógenas (*Bacteroides*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*) en 2 estudios.
5. Los tres estudios constatan heces más blandas y una mayor frecuencia diaria.
6. El crecimiento es adecuado y en un trabajo se estudia el aminograma, evidenciando escasas diferencias con el del niño lactado al pecho.

En resumen, no había diferencias en cuanto a seguridad y eficacia de las fórmulas. El comité de Nutrición de la ESPGHAN encontró dificultades para poder afirmar que la adición de FOS y GOS a las fórmulas tenía un efecto beneficioso. En todo caso, y según el Comité Científico de la Comisión Europea<sup>(21)</sup> sobre alimentos, se concluyó que la canti-

dad máxima de prebióticos debe ser de 0,8 g/dl en la fórmula reconstituida.

### Prebióticos en la prevención y tratamiento de enfermedades pediátricas

Se han realizado pocos ECA para evaluar los prebióticos en la prevención o tratamiento específico de las enfermedades de la infancia.

#### Prevención y tratamiento de la alergia

Una revisión Cochrane 2007<sup>(22)</sup> llegó a la conclusión de que existían pruebas concluyentes para dar prebióticos para prevenir las enfermedades alérgicas en los lactantes. Sin embargo, en 2008, Arslanoglu y cols. publicaron un ECA con 2 años de seguimiento de 132 niños con riesgo de atopia, por antecedentes familiares en los padres. Los niños tomaron una fórmula parcialmente hidrolizada, ya sea con una mezcla adicional de FOS y GOS o maltodextrina como placebo durante los primeros 6 meses de vida. Los que recibieron la mezcla prebiótica de FOS y GOS tuvieron una menor incidencia de enfermedad atópica. La incidencia acumulada de eccema atópico, y sibilancias recurrentes, fue mayor en el grupo placebo (un 27,9, 20,6 y 10,3%, respectivamente) que en el grupo de intervención (13,6, 7,6 y 1,5%) (P = 0,05). En una revisión de 2010, Van der Aa y cols.<sup>(23)</sup> analizaron publicaciones relevantes hasta la fecha y la conclusión era que no existe actualmente evidencia suficiente para apoyar el uso de probióticos, prebióticos o simbióticos para la prevención o tratamiento de la dermatitis alérgica en los niños.

Según el comité de Nutrición de la AAP<sup>(6)</sup>, se necesitan estudios con fórmulas no hidrolizadas o parcialmente hidrolizadas en lactantes antes de poder hacer recomendaciones para el uso de prebióticos en los lactantes y niños pequeños para prevenir la enfermedad atópica.

#### Otros trastornos

**Los prebióticos en la alimentación complementaria tienen escasas repercusiones beneficiosas, salvo el cambio en el número y consistencia de las heces. La suplementación en la adolescencia parece aumentar la absorción de calcio.**

Hay dos ECA realizados en lactantes sanos a los que se les añadió prebióticos en las papillas. En el primero (Moore N, 2003), a 56 lactantes de 4 a 12 meses que habían sido nacidos a término, se les añadió 0,75 g de FOS por ración, con una dosis diaria máxima de 3 gramos. El periodo de intervención fue de 28 días. Entre las conclusiones más importantes destaca la formación de heces más blandas y frecuentes, pero no hay diferencias en el pH de las mismas. En el otro estudio (Scholtens PA, 2006), a 25 lactantes de 4 a 6 meses se les ofrecieron 1,5 gramos de la mezcla de GOS/FOS (9:1) durante 6 semanas. Se demostró el efecto bifidogénico al comprobar un mayor porcentaje de bifidobacterias, aunque no un mayor número absoluto. No hubo diferencias en el pH ni en los AGCC, excepto el butirato.

En adolescentes se han realizado dos ECA en los que se ha añadido oligofruktosa (OF) en la dieta con la finalidad de comprobar si mejoraba la absorción de calcio. En el primer estudio (Griffin, 2002), se incluyeron a 59 niñas de 11 a 14 años que tomaron un suplemento de 8 gramos de OF u OF con inulina o placebo (sacarosa) durante 3 semanas. Se demostró que el empleo de la mezcla de inulina y OF mejoraba la absorción de calcio casi un 8%. En otro trabajo ECAC (Van der Heuvel, 1999), a 12 adolescentes varones de 14 a 16 años se les suplementó la dieta con 15 gramos de OF durante 9 días, demostrando asimismo un incremento medio de la absorción del calcio de un 10%.

### Simbióticos

#### Simbióticos en fórmulas infantiles

En un reciente informe del Comité de Nutrición de la ESPGHAN<sup>(24)</sup>, se hace eco de que cada vez más las fórmulas infantiles son suplementadas con probióticos, prebióticos o simbióticos a pesar de las incertidumbres sobre su eficacia. Tras revisar sistemáticamente las evidencias publicadas, éstas sugieren que la administración de los productos evaluados no plantea problemas de seguridad en relación con el crecimiento y los efectos adversos. Sin embargo, en la actualidad, no hay datos suficientes para recomendar el uso rutinario de probióticos y prebióticos en las fórmulas. El

Comité considera que la administración de suplementos de la fórmula con probióticos y/o prebióticos es un importante campo de investigación y que este tipo de estudios debe ser bien diseñado y, dado que la mayoría de los ensayos fueron financiados por las empresas, sería deseable que fuesen independientes, preferentemente financiados por organizaciones internacionales.

#### Simbióticos y prevención de la alergia

En un ECA realizado en Finlandia<sup>(25)</sup>, se ha demostrado beneficio clínico, en la prevención de enfermedades alérgicas, combinando prebióticos y probióticos.

Un total de 1.223 mujeres embarazadas, identificadas como de riesgo de tener hijos con atopia por la historia del padre, fueron asignadas aleatoriamente para darles una mezcla de 4 cepas de probióticos más GOS o placebo diariamente, durante 2 a 4 semanas antes del parto. Tras el parto, sus hijos entonces tomaron la misma mezcla de probiótico con GOS o el mismo placebo que la madre. El tratamiento simbiótico no demostró efecto en la incidencia de enfermedades alérgicas a los 2 años de vida, pero tendió a reducir la incidencia de eccema y de eccema atópico.

### Función del pediatra de Atención Primaria

A la luz de los conocimientos actuales y según las recomendaciones de la AAP<sup>(6)</sup> y de la ESPGHAN<sup>(24)</sup> basadas en ECA, se pueden concluir las siguientes afirmaciones de aspecto práctico para el pediatra de Atención Primaria:

1. La leche materna, con grandes cantidades de prebióticos (oligosacáridos), es la alimentación preferida para los lactantes menores de 6 meses. Los niños lactados al pecho tienen una flora intestinal bifidogénica.
2. Hay evidencias de que, en niños sanos, el empleo de probióticos puede:
  - Reducir la duración de la diarrea aguda vírica en un día (tratamiento).
  - Prevenir la diarrea asociada a antibióticos (prevención).
3. Hay estudios que indican un beneficio, pero que no permiten aún

- recomendar de forma rutinaria el empleo de los probióticos en:
- La enterocolitis necrotizante en neonatos con peso de 1.000-1.500 g.
  - La prevención de la dermatitis atópica.
4. No hay evidencia para recomendar probióticos para:
    - Prevenir la diarrea aguda.
    - Tratar la diarrea asociada a antibióticos, la dermatitis atópica, el colon irritable o la enfermedad inflamatoria intestinal.
  5. En la actualidad, no hay datos suficientes para recomendar el uso rutinario de probióticos y prebióticos en las fórmulas para lactantes.
  6. Los prebióticos en la alimentación complementaria tienen escasas repercusiones beneficiosas, salvo el cambio en el número y consistencia de las heces.

## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\* Markowitz JE, Bengmark S. Probiotics in health and disease in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am.* 2002; 49: 127-41.
- 2.\* Barrio A. Probióticos, prebióticos y simbióticos. Definición, funciones y aplicación clínica en pediatría. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2006; 8(Supl 1): S99-118.
- 3.\*\*\* Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361: 512-9.
- 4.\* Magne F, Suau A, Pochart P, Desjeux JF. Fecal microbial community in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 386-92.
- 5.\*\* Amarri S, Benatti F, Callegari ML, Shakhkhalili Y, Chauffard F, Rochat F, et al. Changes of Gut Microbiota and Immune Markers During the Complementary Feeding Period in Healthy Breast-fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 488-95.
- 6.\*\*\* Thomas DW, Greer FR, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010; 126: 1217-31.
- 7.\*\* Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Díaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2002; 47: 2625-34.
- 8.\*\*\* Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2002; 109: 67.
- 9.\*\* Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11): CD003048.
- 10.\*\* Szajewska H, Rusczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2006; 149: 367-72.
- 11.\*\* Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ.* 2006; 175: 377-83.
12. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1): CD005496.
13. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics.* 2010; 125: 921-30.
14. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008; 122: 693-700.
15. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 437-43.
16. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD006475.
17. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (4): CD006135.
18. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 2007; 119 (1). Disponible en: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/1/e124](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/1/e124).
- 19.\*\* Vitoria I. Oligosacáridos en leche humana. *Acta Pediatr Esp.* 2007; 65: 74-8.
- 20.\* Agostoni C, Axelsson I, Braegger C, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen K F, et al. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 365-74.
- 21.\* European Commission, Scientific Committee on Food. Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and on Formulae. Brussels, Belgium: European Commission; 2003. Disponible en: [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out199\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out199_en.pdf).
- 22.\*\* Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD006474.
- 23.\*\* van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sprickelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: e355-67.
- 24.\*\*\* Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 238-50.
- 25.\* Kukkonen K, Savilahti E, Haahela T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 192-8.

## Bibliografía recomendada

- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361: 512-9.
- Revisión pormenorizada de las funciones de la flora intestinal en estado de salud y de enfermedad en el ser humano.
- Thomas DW, Greer FR, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010; 126: 1217-31.
- Revisión actualizada con implicaciones prácticas sobre el empleo de prebióticos y probióticos en pediatría.
- Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11): CD003048.
- Revisión que establece el papel de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa en el niño.
- Vitoria I. Oligosacáridos en leche humana. *Acta Pediatr Esp.* 2007; 65: 74-8.
- Revisión exhaustiva de las acciones fisiológicas de los oligosacáridos en la leche humana.
- Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 238-50.
- Revisión del Comité de Nutrición de la ESPGHAN sobre el empleo de prebióticos y probióticos en la alimentación infantil.