



Artículo especial

Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría

Guillermo Álvarez-Calatayud, Jimena Pérez-Moreno, Mar Tolín y César Sánchez

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Resumen

Introducción: El empleo de probióticos supone un novedoso avance en el campo de la Pediatría puesto que pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de múltiples patologías gastrointestinales, constituyendo un elemento más en nuestro arsenal terapéutico.

Objetivo: En este artículo se presenta una revisión actualizada de la literatura científica sobre el uso de los probióticos en Pediatría, principalmente en problemas gastrointestinales con alteración en la microbiota intestinal describiéndose las principales aplicaciones del empleo de los probióticos y prebióticos en la infancia y repasando las líneas de investigación futuras.

Resultados y conclusiones: A pesar de existir suficiente evidencia científica en varias patologías, la utilización de probióticos no está del todo incorporado a la práctica clínica habitual de los pediatras. Se emplea en el contexto de las enfermedades gastrointestinales (diarrea aguda infecciosa, la diarrea asociada a antibióticos, sobredesarrollo bacteriano) y, más recientemente, en procesos inflamatorios crónicos como la enfermedad inflamatoria intestinal o en trastornos funcionales como el cólico del lactante o el estreñimiento. También se ha valorado su efecto beneficioso en alteraciones extraintestinales, tales como la alergia (dermatitis atópica) o los efectos sobre las mucosas respiratorias o urogenitales y, en los últimos años, en la prevención de patología del recién nacido pretérmino y en la infección por *H. pylori*. Además existen varias líneas de investigación abiertas en la suplementación alimentaria con probióticos y prebióticos. Cada cepa probiótica debe ser estudiada individualmente y extensamente para determinar su eficacia y seguridad en todas aquellas situaciones en que su empleo puede ser aconsejable.

(Nutr Hosp. 2013;28:564-574)

DOI:10.3305/nh.2013.28.3.6603

Palabras clave: *Microbiota intestinal. Probióticos. Niños.*

CLINICAL APPLICATIONS OF THE USE OF PROBIOTICS IN PEDIATRICS

Abstract

Introduction: The use of probiotics supposes a novel advance in the field of Pediatrics since they can be useful in the prevention and treatment of many gastrointestinal pathologies, constituting one more element in our therapeutic arsenal.

Objective: This article presents an updated review of the scientific literature on the use of probiotics in paediatrics, mainly in gastrointestinal problems with alteration in the intestinal microbiota describing the main applications of the use of probiotics and prebiotics in childhood and reviewing the future lines of research.

Results and conclusions: Although there enough scientific evidence in various pathologies, the use of probiotics is not entirely incorporated into the clinical practice of pediatricians. It is used in the context of the gastrointestinal diseases (acute infectious diarrhea, diarrhea associated with antibiotics, bacterial overcast) and, more recently, in chronic inflammatory processes such as inflammatory bowel disease or functional disorders as colic infant or constipation. Also have been assessed their beneficial effect in extraintestinal alterations, such as the allergies (atopic dermatitis) or the effects on respiratory or urogenital mucosae and, in recent years, in the prevention of pathology of the preterm newborn and in the *H. pylori* infection. In addition there are several lines of research open in nutritional supplementation with probiotics, and prebiotics. Each strain probiotics should be studied individually and extensively to determine its efficacy and safety in all situations in which their employment may be advisable.

(Nutr Hosp. 2013;28:564-574)

DOI:10.3305/nh.2013.28.3.6603

Key words: *Gut microbiota. Probiotics. Children.*

Correspondencia: Guillermo Álvarez-Calatayud.
Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/O'Donnell, 48.
28007 Madrid. España.
E-mail: galvarezcalatayud@gmail.com

Recibido: 28-III-2013.

Aceptado: 8-IV-2013.

Introducción

El intestino humano alberga una comunidad diversa de bacterias comensales (microbiota) en una relación de simbiosis con el anfitrión, de modo que influye permanentemente en su fisiología. Hay evidencia clara de que las interacciones bacteria-anfitrión en la mucosa del intestino desempeñan un papel muy importante en el desarrollo y regulación del sistema inmunitario¹. Si esta interacción no es adecuada, la homeostasis ante la carga antigénica ambiental y la respuesta del individuo puede fallar. Ello puede repercutir en el desarrollo de patologías de disregulación inmunitaria frente a estructuras antigénicas propias (autoinmunidad), incluyendo la propia microbiota (enfermedad inflamatoria intestinal), o estructuras antigénicas del ambiente (atopia).

En la actualidad se da gran importancia a la modulación de esta microbiota intestinal mediante los alimentos funcionales, que son aquellos que añaden a la función nutritiva un efecto beneficioso sobre la salud². Algunos de estos alimentos tienen como constituyentes los probióticos (microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas producen un efecto beneficioso en la salud y el bienestar del huésped), los prebióticos (carbohidratos no digeribles cuya ingestión induce el crecimiento de microorganismos beneficiosos) y los simbióticos, asociación de los dos anteriores.

Los probióticos se han utilizado en gran número de patologías pediátricas, principalmente en problemas gastrointestinales con alteración en la microbiota intestinal como la diarrea infecciosa, el sobredesarrollo bacteriano y, más recientemente, en procesos inflamatorios crónicos como la enfermedad inflamatoria intestinal o en trastornos funcionales como el cólico del lactante o el estreñimiento³. También se ha valorado su efecto beneficioso en alteraciones inmunológicas como la dermatitis atópica, en la prevención y tratamiento de la alergia alimentaria y, en los últimos años, en la prevención de patología del recién nacido pretérmino y en la infección por *H. pylori*. Además existen varias líneas de investigación abiertas en la suplementación alimentaria con probióticos y prebióticos⁴.

Sin embargo el empleo de probióticos no está del todo incorporado a la práctica clínica habitual por los pediatras debido a los escasos estudios randomizados y a los resultados poco concluyentes de la mayoría de ellos. La gran diversidad en el diseño de los estudios realizados justifica la gran variabilidad en los resultados de eficacia⁵. De hecho, la mayoría de metaanálisis concluye que hay insuficientes trabajos con probióticos específicos en grupos definidos de pacientes para poder establecer guías definitivas de tratamiento⁶ (tabla I). Todo esto parece que está cambiando en los últimos años habiéndose multiplicado el número de ensayos clínicos sobre probióticos en Pediatría, publicados en PubMed, de 20 en el año 2000 a 118 en 2010.

Hay que considerar que los diferentes probióticos emplean distintas estrategias de acción y que no todas las cepas presentan la misma resistencia ni capacidad

Tabla I
Cepas e indicaciones con evidencia de Grado Ia y Ib.
Guía Práctica de la Organización Mundial
de Gastroenterología: probióticos y prebióticos.
Octubre 2011

| Indicación | Cepas |
|--|---|
| Tratamiento diarrea infecciosa aguda | <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i> |
| Prevención diarrea asociada a antibióticos | <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i> , <i>B. Lactis</i> , <i>S. thermophilus</i> |
| Trastornos intestinales funcionales | <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. reuteri</i> |
| Prevención de enterocolitis necrotizante | <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. infantis</i> |
| Enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerosa) | VSL#3 |

de colonización y, por tanto, no tienen la misma eficacia clínica. Por ello, hay que considerar que los efectos en la práctica clínica son específicos de cepa y no están indicados para las mismas situaciones. Los datos agrupados de distintas cepas podrían llevar a falsas conclusiones. El empleo de los probióticos debería centrarse en hacer corresponder las cepas y dosis de producto utilizado a la situación para la que ha mostrado beneficio en los ensayos clínicos. A continuación se describen las principales aplicaciones del empleo de los probióticos y prebióticos en la infancia.

Diarrea aguda adquirida en la comunidad

La mayor evidencia sobre la eficacia de los probióticos en Pediatría ha sido descrita en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa. Los mecanismos implicados son la estimulación del sistema inmunitario, la competencia por los sitios de adherencia en las células intestinales y la elaboración de sustancias neutralizantes de microorganismos patógenos⁷. Las revisiones sistemáticas realizadas sobre los estudios con diferentes cepas concluyen, a pesar de la gran variabilidad de los mismos, que los probióticos producen un efecto beneficioso en la evolución de la diarrea aguda infecciosa. Concretamente, se ha observado una disminución del riesgo de diarrea al tercer día y la duración media, efectos evidenciados principalmente con *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. reuteri* y *S. boulardii*.

El efecto beneficioso es más significativo en las diarreas producidas por rotavirus. No se ha podido demostrar su eficacia en las producidas por microorganismos invasivos, aunque un trabajo reciente con *S. boulardii* ha mostrado una mayor efectividad frente al metronidazol en el tratamiento de la diarrea por ameba. Los efectos beneficiosos fueron más notables cuanto más precozmente se administraron los probióticos en el curso de la enfermedad, no evidenciándose efectos adversos con su adminis-

tración. Es difícil extraer conclusiones definitivas, ya que la metodología empleada por los distintos autores ha sido muy heterogénea, empleando distintas especies de microorganismos y en dosis muy variables⁸. Basándose en los datos anteriores, las principales guías de práctica clínica y protocolos, contemplan el empleo de probióticos de eficacia comprobada y a dosis adecuadas^{4,6,7-12}.

En una revisión sistemática¹³ se analizaron 63 estudios aleatorizados y describen un descenso de la duración de la diarrea (con una mediana de 24,76 horas, rango 15,9-33,9) en los procesos de más de 4 días de duración y en la frecuencia de las deposiciones al segundo día del inicio del tratamiento. Los autores concluyen que el uso de probióticos añadido a las soluciones de rehidratación oral, es seguro y tiene claro beneficio al acortar la duración de la diarrea y reducir el número de deposiciones, si bien se necesitan más estudios para establecer el tratamiento.

En un meta-análisis¹⁴ sobre la eficacia de *S. boulardii*, incluyendo cinco estudios aleatorizados controlados con placebo en 619 niños. Observan una reducción en la duración de la diarrea en 1,1 días (IC al 95% del -1,3 al 0,83) y un descenso en el número de deposiciones y en la duración de la hospitalización (1 día IC al 95% de -1,4 a -0,62). Otro meta-análisis¹⁵, evalúa la eficacia de *Lactobacillus GG*. Incluyeron 8 ensayos aleatorizados controlados con placebo (988 niños). Observaron una disminución en la duración de la diarrea. (-1,1 días IC 95% -0,6), en el riesgo de diarrea prolongada (RR 0,25 IC 95% 0,09-0,75) y en la duración de la hospitalización (-0,58 IC 95% -0,4). La mezcla VSL#3 ha sido eficaz en el tratamiento de la diarrea por rotavirus en un estudio frente a placebo en 224 lactantes en donde se observó una recuperación de la diarrea a los 4 días de un 89,4% frente a un 39,6% en el grupo no tratado¹⁶.

Diarrea asociada a antibióticos

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) puede definirse como aquella que aparece desde el inicio del tratamiento antibiótico hasta 3-8 semanas después, siendo inexplicable por otra causa. En la población infantil, el uso de antibióticos es tres veces mayor al de la población adulta, siendo la asociación de amoxicilina-clavulánico la causa más frecuente. No se han demostrado diferencias significativas en la incidencia de DAA en cuanto a la forma de administración, oral o parenteral, aunque los pacientes hospitalizados son más susceptibles¹⁷.

Los estudios realizados han podido demostrar que los probióticos en combinación con antibióticos reducen el riesgo de diarrea asociada a los mismos. No hay, por el momento, estudios concluyentes para recomendar de manera rutinaria el empleo conjunto de probióticos y antibióticos, aunque algunas cepas, principalmente *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus GG*, han demostrado su eficacia disminuyendo la incidencia de DAA¹⁸. Su administración debe realizarse al princi-

pio del tratamiento y no cuando se ha desencadenado el cuadro.

En una revisión sistemática¹⁹ de 6 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo se determina que algunas cepas de probióticos reducen el riesgo de DAA en niños. La revisión Cochrane de Johnston²⁰ concluye que el uso de *Lactobacillus GG* o *Saccharomyces boulardii* parece ser una opción para la coadministración con antibióticos. Se han descrito algunos efectos adversos, como por ejemplo, la fungemia asociada a *S. boulardii*, o la bacteriemia con ciertas cadenas de probióticos, afectando fundamentalmente a pacientes de riesgo como uso de catéteres centrales, estado crítico o inmunosupresión severa.

Diarrea por *Clostridium difficile*

Clostridium difficile es un bacilo Gram positivo anaerobio que forma parte de la flora transitoria del intestino grueso en hasta un 50% de los niños pequeños²¹. La infección por *C. difficile* es la primera causa identificable de diarrea en pacientes hospitalizados. La mayoría de los pacientes responden al tratamiento oral con metronidazol o vancomicina, pero en una cuarta parte de los casos presentan episodios recurrentes. La clínica causada por *C. difficile* abarca un amplio espectro de signos y síntomas, desde la diarrea leve y autolimitada hasta cuadros graves de colitis, pudiendo poner en peligro la vida del paciente²².

La microbiota intestinal normal inhibe el crecimiento del *Clostridium difficile* y la liberación de sus toxinas. Los probióticos podrían actuar tanto como medida profiláctica como terapéutica. El gasto sanitario atribuible a la estancia hospitalaria, reingresos y la morbimortalidad podrían verse reducidos con el uso profiláctico de probióticos junto con los antibióticos. Es difícil sacar conclusiones basadas en la evidencia, dada la heterogeneidad metodológica y la variabilidad de los resultados en los diferentes estudios publicados²³. Se ha evaluado la eficacia del *S. boulardii* y diversas cepas de lactobacilos^{24,25}.

Un estudio aleatorizado²⁶, doble ciego, donde observó que los pacientes que recibieron *S. boulardii* presentaron un menor riesgo de desarrollar recurrencias, comparados con el grupo placebo (RR 0,43, IC 95% 0,27-0,97). En un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo evaluaron 21 pacientes con historia de diarrea recurrente por *Clostridium difficile*. Al grupo de tratamiento (n = 11), que se les administraba metronidazol y 5x10¹⁰ UFC de *L. plantarum* 299v, presentó un menor número de recurrencias comparados con el grupo placebo (4/11 frente a 6/9 p 0,37)²⁷.

En conclusión, diferentes meta-análisis han demostrado que el empleo de probióticos puede ser eficaz, en concreto, *Saccharomyces boulardii* (grado de recomendación 1 B). Basada en esta evidencia, la guía clínica de la Organización Mundial de Gastroenterología⁶ recoge la recomendación del uso de probióticos en la

prevención de estas diarreas, tanto en adultos como en niños.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es la entidad donde existen más evidencias, tanto en humanos como en animales de experimentación, sobre la imprescindible participación de la microbiota intestinal para que se produzca la enfermedad²⁸. El uso de probióticos permite la intervención terapéutica a nivel microbiológico modificando la microbiota intestinal, que es en última instancia la responsable de activar la respuesta inmunitaria^{29,30}. Los estudios realizados en niños ofrecen datos esperanzadores, aunque son pocos los estudios aleatorizados controlados con un número suficiente de pacientes como para poder establecer su eficacia clínica real. También son pocas las cepas que se han investigado y es necesario determinar su seguridad calculando la dosis adecuada que hay que utilizar sin que sea un riesgo para los niños^{31,32}.

Existen únicamente dos ensayos clínicos publicados sobre la CU tema en paciente pediátrico. Uno de ellos se realizó en 29 niños y encontró que VSL#3 era más eficaz que el placebo para mantener la remisión al año (73% vs 21%) cuando se administra conjuntamente con esteroides en la inducción o con mesalazina en la fase de mantenimiento³³. El otro ensayo clínico realizado en 40 niños en el año 2012 durante ocho semanas, estudia la administración rectal de *L. reuteri*, administrado en infusión rectal, en niños con CU distal la cual parece ser eficaz en la mejora de la inflamación de la mucosa y produce un cambio en los niveles de la mucosa de algunas citoquinas que intervienen en los mecanismos de la EII³⁴.

Siguiendo las recomendaciones de la Guía Mundial sobre probióticos y prebióticos de la WGO de octubre de 2011⁶, podemos resumir que las cepas *E. coli* Nissle 1917 y *Lactobacillus* GG son tan efectivas como la mesalazina en el mantenimiento de la remisión de estos pacientes. La mezcla VSL#3 ha demostrado ser eficaz induciendo y manteniendo la remisión en niños y adultos con CU leve a moderada. Aunque los resultados son esperanzadores, se necesitan más estudios para demostrar el beneficio de *S. boulardii* y *L. reuteri* en esta enfermedad. Por otra parte, en el reciente consenso EPSGHAN/ECCO sobre la CU pediátrica se ha sugerido su empleo en casos de actividad leve con intolerancia a 5-ASA y/o como tratamiento coadyuvante en casos de actividad residual con la terapia convencional, advirtiendo de los posibles riesgos en inmunodeprimidos y portadores de catéteres intravenosos³⁵.

Los ensayos clínicos sobre el empleo de probióticos en la EC han mostrado resultados dispares. Las razones de la heterogeneidad no están claras, pero podría ser debido a varios factores como la cepa y dosis utilizadas, las diferencias en la duración del estudio, las características de los pacientes incluidos (sobre todo, la localización de la enfermedad) y los parámetros usados

como medida. Sí parece que existen resultados prometedores en cuanto al mantenimiento de la remisión inducida por fármacos o cirugía. A este respecto se han visto efectos beneficiosos con la administración de *E. coli* Nissle frente a placebo y de mesalazina con/sin *Sacharomyces boulardii*, con mayores porcentajes de remisión en los primeros casos. La mezcla VSL#3 asociada a rifaximina se ha observado que es más eficaz que el empleo de mesalazina en pacientes en remisión tras resección quirúrgica³⁶.

Hay buena evidencia que muestra la utilidad de los probióticos para impedir una crisis inicial de pouchitis (con la mezcla VSL#3) y evitar recidivas futuras de esta entidad tras la inducción de su remisión con antibióticos. Se puede recomendar a pacientes con actividad leve o como terapia de mantenimiento para aquellos que estén en remisión. Hasta el momento, no se ha encontrado ningún beneficio con otras cepas (*Lactobacillus rhamnosus* GG), aunque son pocos los ensayos clínicos controlados³⁷.

Síndrome del intestino irritable

El síndrome de Intestino Irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional frecuente. Se caracteriza por la presencia de dolor abdominal y cambios en el ritmo intestinal en ausencia de alteración orgánica que lo justifique. Aunque se desconoce su fisiopatología, hay datos que apoyan su relación con la microbiota intestinal, siendo ésta diferente de la de los individuos sanos. Además su instauración tiene relación en una tercera parte de los casos con procesos infecciosos gastrointestinales y se ha observado también en una alta proporción de estos pacientes cuadros compatibles con sobredesarrollo bacteriano³⁸.

Sin embargo, dada la heterogenicidad de los microorganismos estudiados, la duración y características de los pacientes implicados, los estudios más recientes son controvertidos. Las revisiones más recientes^{39,40} están de acuerdo en que los probióticos disminuyen los síntomas del . La mayoría de los estudios sugieren que el *Bifidobacterium*, posiblemente las especies del *Lactobacillus* y *E. coli* DSM 17252, tienen beneficios en el tratamiento del SII. Varios ensayos clínicos usan la combinación de probióticos (VSL#3) durante 5-6 meses demostrando que disminuyen las puntuaciones de síntomas totales (dolor abdominal, distensión, flatulencia y borborismos) de forma significativa⁴¹.

Sobredesarrollo bacteriano

Los probióticos han demostrado ser eficaces en niños con sobrecrecimiento bacteriano intestinal como complicación de patologías como el intestino corto y el síndrome post-enteritis, ya que suprimen las bacterias patógenas, inducen una microbiota anaeróbica, aumentan los ácidos grasos de cadena corta en heces, dismi-

nuyen la inflamación y mejoran el estado nutricional. Se ha empleado con éxito *Lactobacillus GG* y *Lactobacillus plantarum* 299V en niños afectados con intestino corto y sobrecrecimiento bacteriano que no respondieron al tratamiento antibiótico, con objeto de evitar graves complicaciones como la atrofia e inflamación intestinal^{42,43}.

Dolor abdominal funcional

La terapia con probióticos se basa en la mejoría de la permeabilidad intestinal, en la regulación inmunitaria y de la respuesta inflamatoria, y en la regulación de la motilidad intestinal. Hay una limitación en los estudios, tanto desde el punto de vista metodológico como en las cepas empleadas o sus dosis. Aunque los resultados son esperanzadores, son necesarios más estudios para valorar su eficacia.

Se ha analizado el efecto de *Lactobacillus GG* en varios ensayos: 1) estudio doble ciego aleatorizado con 50 niños, en los que no se observó mejoría, con excepción de una disminución en la distensión abdominal⁴⁴. 2) Otro estudio incluyó a 104 niños con dolor abdominal recurrente en tratamiento durante cuatro semanas y observaron que en un 25% de los pacientes había mejoría y disminución del dolor⁴⁵. 3) Un ensayo con 141 niños en donde se observó que existe eficacia acerca del uso de *Lactobacillus GG* (3 billones de UFC/día) en el dolor abdominal funcional. En este estudio se redujo significativamente la frecuencia y la severidad del dolor con un efecto mantenido en el tiempo⁴⁶.

Estreñimiento

El uso de los probióticos como terapia del estreñimiento se basa en el desequilibrio de la microbiota intestinal que se ha observado en los niños que lo padecen, pero no está claramente establecida su eficacia. Parecen tener un efecto positivo aunque poco importante en el número de deposiciones semanales^{47,48}.

Se realizó un estudio piloto realizado en 20 niños entre 4 y 16 años con estreñimiento. Se observó que la administración de una mezcla de probióticos (*Bifidobacteria bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *Lactobacilli casei*, *L. plantarum* y *L. rhamnosus*) aumentaba el número de deposiciones semanales y disminuía la incontinencia fecal⁴⁹. Otro estudio en 20 niños de edades comprendidas entre 4 y 13 años. Los autores concluyeron que administrar entre 10⁸ y 10¹⁰ CFU de *B. breve* durante 4 semanas aumentaba la frecuencia de defecación semanal, disminuía la consistencia de las heces, reducía los episodios de incontinencia y disminuía los dolores abdominal y defecatorio⁵⁰.

El empleo de prebióticos aumenta la capacidad de retención de agua de las heces y estimula el crecimiento de las bifidobacterias, aumentando la media de deposiciones y disminuyendo su consistencia. La inulina y los

fructooligosacáridos (FOG) poseen efectos laxantes dosis-dependiente que se atribuyen al aumento de la biomasa microbiana como resultado de su fermentación en el colon. En un estudio en lactantes en los que se evaluó el empleo de oligosacárido de fructosa controlado con placebo, se demostró que el uso de prebióticos era efectivo con un aumento significativo del número de deposiciones y una disminución de su consistencia⁵¹.

Cólico infantil

Su empleo se basa en la existencia de una microbiota colónica anormal en los lactantes con cólicos. Actúa mejorando la motilidad intestinal y ejerciendo efectos directos en la vía nerviosa del dolor visceral. La cepa de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, administrada en forma liofilizada a una dosis de 10⁸ ufc/día. La tasa de respuesta (disminución del tiempo de llanto) fue significativamente mayor en los lactantes tratados frente al placebo.

Se han realizado tres estudios: 1) Estudio prospectivo aleatorizado que comparaba el uso de *L. reuteri* frente a dimeticona en 83 pacientes con reducción del tiempo de llanto diario del 95% en el grupo de probióticos frente a 7% en el grupo de la dimeticona, a los 28 días de tratamiento⁵²; 2) Estudio realizado en 46 lactantes (25 con probiótico y 21 con placebo), con una tasa de respuesta fue significativamente mayor en los lactantes tratados con *L. reuteri*⁵³; y 3) estudio en el que la tasa de respondedores al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo probiótico en los días 14, 21 y 28 ($p < 0,001$) con reducción significativa en la percepción de los padres sobre la severidad del cólico. No se observaron efectos adversos del tratamiento en ninguno de los estudios⁵⁴.

Infeción por *Helicobacter pylori*

Las pautas de tratamiento erradicador recomendadas se basan en una triple terapia con inhibidores de bomba de protones o citrato de bismuto más doble antibioterapia con amoxicilina y claritromicina/metronidazol durante 1 ó 2 semanas. Uno de los principales inconvenientes de esta terapia son las resistencias al tratamiento que hace que exista una tasa de erradicación del 65-90% según la zona geográfica. También existen efectos secundarios frecuentes (5-30%) que han sido relacionados con cambios en la microbiota intestinal ocasionados por la parte no absorbida de antibiótico que ocasiona sustitución de la flora saprofita por patógena⁵⁵. Hay estudios que han demostrado la capacidad de los probióticos de inhibir el crecimiento in vitro del *H. pylori*, observándose una mejora en los efectos secundarios del tratamiento⁵⁶.

En un meta análisis con 14 ensayos clínicos controlados y un total de: 1.671 pacientes, había un 83,6% de erradicación con triple terapia con probióticos vs

74,8% triple terapia sin probióticos. Los efectos colaterales eran de 24,7% vs 38,5% sin adición de probióticos⁵⁷. También se evaluaron los principales estudios realizados con *Saccharomyces boulardii* como complemento al tratamiento erradicador de *H. pylori*. En dicho metanálisis se objetivaba que *S. boulardii*, si bien por sí solo no es eficaz en erradicación de *H. pylori*, sí aumenta significativamente la tasa de erradicación añadido al tratamiento antibiótico, disminuyendo significativamente los efectos colaterales del tratamiento, especialmente la diarrea (53%)⁵⁸. Los escasos estudios realizados en niños muestran una disminución de los efectos secundarios del tratamiento antibiótico con los probióticos, aunque sin evidencia clara de una mayor tasa de erradicación, habiéndose utilizado *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri* y mezcla de varias cepas^{59,60}.

Enterocolitis necrotizante

Los pretérminos en las UCI neonatales desarrollan una microbiota colónica muy diferente a la de los recién nacidos sanos, quizás debido al empleo de antibióticos de amplio espectro y a las medidas de esterilización que se utilizan en dichas unidades. El menor riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante (NEC) en los neonatos alimentados con leche materna está en relación con su contenido de factores inmunoprotectores, inmunomoduladores, antimicrobianos y antiinflamatorios. Por el contrario, en los alimentados con lactancia artificial predominan las bacterias *E. coli*, *bacteroides* y otros anaerobios, habiendo menos bifidobacterias. Por ello, una alternativa para la prevención y el tratamiento de la NEC sería evitar el crecimiento de patógenos mediante la administración de probióticos para colonizar el intestino con microbiota no patógena^{61,62}.

El uso de suplementos enterales de probióticos puede reducir la incidencia de ECN, el riesgo de ECN grave y la mortalidad global en prematuros. Sin embargo, no ha demostrado eficacia en la disminución de la mortalidad por NEC ni en la prevención de la sepsis nosocomial. Otro efecto beneficioso de los probióticos es la mejoría en la tolerancia enteral, a través de la aceleración del vaciamiento gástrico y la mejoría de la función barrera intestinal⁶³. Los pacientes que reciben suplementos con probióticos tardan menos tiempo en alcanzar la nutrición enteral completa. Los probióticos no han demostrado diferencias en cuanto al crecimiento postnatal en recién nacidos pretérminos⁶⁴.

La suplementación con probióticos en RNPT (< 34 ss) y < 1.500, disminuye la incidencia de NEC establecida alrededor de un 30%: RR: 0.35; IC 95%: 0,23-0,55, p<0,00001) NNT: 25 (IC 95% 17-34). Por ello, la Cochrane Neonatal Review Group (CNRG): la evidencia científica actual apoya un cambio en la práctica clínica mediante el uso sistemático de probióticos en prematuros, excepto en RNPT de extremado bajo peso

para la edad gestacional (< 1.000 g), debido a la falta de datos específicos en este grupo de alto riesgo⁶⁵.

La seguridad de estos suplementos está demostrada, sin presentar efectos adversos como refieren los metanálisis de Deshpande y CNRG. La mayoría de los estudios utilizan combinación de cepas (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) por la mayor colonización y sinergismo. Aún así, se necesitan más estudios en cuanto a especie, cepa y dosis óptima, para evaluar su eficacia y seguridad, sobre todo, si se van a utilizar otras cepas de probióticos que han resultado beneficiosas en otras patologías gastrointestinales.

Intolerancia a la lactosa

Los probióticos podrían mejorar la tolerancia a la lactosa, al modular la microbiota intestinal. El consumo de leches fermentadas mejora la tolerancia al degradarse por las enzimas bacterianas, mejorando su digestibilidad y disminuyendo el vaciamiento gástrico. Algunas cepas como el *Lactobacillus acidophilus* y el *Lactobacillus bulgaricus* contienen β -galactosidasa y lactasa, con lo que podrían aumentar la digestión de la lactosa. También se ha demostrado en ratas la estimulación que el *Saccharomyces boulardii* realiza sobre las enzimas del ribete en cepillo de los enterocitos, como la lactasa⁶⁶.

En los últimos años se han desarrollado pocos ensayos clínicos para evaluar la utilidad de los probióticos en esta patología, todos ellos presentaban una adecuada calidad metodológica, pero el tamaño muestral era insuficiente. En una revisión sistemática para evaluar su eficacia en adultos, se analizaron para ello diez ensayos aleatorizados y controlados. Dada la heterogeneidad de los estudios concluyeron que los probióticos no reducen la intolerancia a la lactosa, aunque en algunos individuos son capaces de mejorar los síntomas⁶⁷. Si bien, hay estudios que demuestran una mejor digestión de lactosa y menor excreción de hidrógeno en el aire espirado en estos pacientes que consumen lácteos fermentados, en la actualidad, no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de probióticos en el manejo sistemático de la intolerancia a la lactosa.

Enfermedad celiaca

La microbiota intestinal de los celíacos está constituida por una mayor proporción de bacterias proinflamatorias y un menor número de bacterias simbióticas. Entre estas bacterias beneficiosas se encuentran algunos de los probióticos que son capaces de disminuir la toxicidad del gluten y la respuesta inflamatoria desencadenada. Existen distintos ensayos in vitro que se basan en la respuesta inflamatoria producida en cultivos de líneas celulares (intestinales y sanguíneas) combinadas con probióticos y distintos péptidos del gluten^{68,69}.

Otras líneas de investigación intentan la detoxificación del gluten previa a la ingesta con la fermentación

de harinas^{70,71}. Algunos estudios con humanos orientan hacia el posible beneficio de esta opción. Sin embargo, hasta el momento no hay suficiente evidencia científica sobre el uso de probióticos en la restauración de la composición de la microbiota intestinal y la detoxificación del gluten para el tratamiento de la enfermedad celíaca.

Los probióticos más estudiados en la enfermedad celíaca son: *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacilli*, *Propionibacterium* y *F. meningosepticum*. En los enfermos celíacos se ha demostrado, en biopsias duodenales, que hay una disbiosis intestinal con un aumento en el número total de bacterias Gram-negativas (*Bacteroides* y *Escherichia coli*) con una menor proporción de bifidobacterias. Estos hechos se han observado en pacientes celíacos con enfermedad activa, en comparación con aquellos sin sintomatología. Esta alta incidencia de bacterias proinflamatorias en la microbiota duodenal de los niños celíacos podría estar en relación con los síntomas que aparecen al comienzo de la enfermedad. Por otro lado, se ha observado que *B. longum* CETC 7347 reduce in vitro la toxicidad y el potencial efecto inmunogénico de las gliadinas sobre células del epitelio intestinal⁷².

Aunque en la actualidad el único tratamiento de la enfermedad celíaca sea una dieta exenta de gluten, es posible que, basándonos en la alteración de la microbiota intestinal de estos pacientes, en un futuro la administración de bifidobacterias pueda producir efectos beneficiosos, aunque para ello son necesarios más estudios.

Obesidad

La microbiota intestinal parece constituir un objetivo nutricional y farmacológico para el tratamiento de la obesidad ya que se ha demostrado en estudios en ratones que la microbiota intestinal tiene un papel en la homeostasis lipídica y de la glucosa y otras funciones metabólicas, participando en el desarrollo de la masa adiposa y la inflamación de bajo grado sistémica que condiciona la aparición de resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, a través de diversos mecanismos bioquímicos. Esto permite la identificación de tratamientos novedosos actuando sobre la microbiota, por ejemplo, con bacterias específicas como el *Bifidobacterium spp.*

Además, diferencias tempranas en la microbiota de los niños parece predecir la aparición posterior de sobrepeso, variando su composición entre individuos obesos y de peso normal. En un estudio realizado a los 6 y 12 meses de edad, se demostró un mayor número de bifidobacterias en niños de peso normal que en niños con sobrepeso y a la inversa, un mayor número de *Staphylococcus aureus* en niños que desarrollan obesidad⁷³. Otro ensayo demuestra diferencias significativas en la composición de la microflora de mujeres embarazadas, que condicionaría un aumento del riesgo de tener un recién nacido de alto peso, lo cual es un factor

predictivo para el desarrollo de obesidad infantil⁷⁴.

La modulación de la microbiota intestinal constituye un objetivo fundamental en la búsqueda de nuevos tratamientos preventivos de la obesidad. Aunque esta línea de investigación está tan sólo en su inicio e implica a bacterias no consideradas clásicamente como probióticos, los estudios realizados están aportando una información clave para conocer nuevos factores implicados en el desarrollo de la obesidad y las enfermedades metabólicas, así como para mejorar las estrategias de intervención nutricional^{75,76}.

Malnutrición severa

Los probióticos ayudan a equilibrar la microbiota intestinal, teniendo un papel útil en la desnutrición donde hay un importante riesgo de sobrecrecimiento bacteriano y una inmunodeficiencia secundaria. Su utilidad también se ve reflejada por su actividad antimicrobiana (producción de ácido acético, láctico y bacteriocinas) mejorando la función de barrera. En un estudio que señala que cuando se añade a la dieta de los niños malnutridos los probióticos como el requesón y concentrados de micronutrientes ricos en proteína, se observa una aceleración de la recuperación inmune. Los autores concluyen, no obstante, que se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos⁷⁷.

En la actualidad no existen estudios multicéntricos que aclaren los beneficios y recomienden el uso de los probióticos en la malnutrición severa; pero está claro, que estos agentes terapéuticos juegan un papel importante en la inmunidad y en el equilibrio de la flora bacteriana intestinal, teniendo un impacto importante en la malnutrición⁷⁸⁻⁸⁰. Se espera que en un futuro surjan más estudios para definir el rol de los probióticos en situaciones nutricionales deficitarias.

Fibrosis quística

Los pacientes afectados de fibrosis quística son candidatos idóneos al beneficio del tratamiento con probióticos por sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y por su potencial efecto contra la translocación bacteriana y la disminución de la permeabilidad intestinal. Sin embargo, por el momento, no son muchos los estudios realizados al respecto. En diferentes estudios se ha observado que el tratamiento con probióticos puede disminuir la tasa de exacerbaciones respiratorias e ingresos, y las funciones respiratoria y digestiva con mejoría clínica de los pacientes.

El tratamiento con probióticos, además de una alternativa al tratamiento descontaminante con antibióticos, también puede mejorar la función intestinal en la fibrosis quística, tanto clínica como bioquímicamente. Por tanto, su administración podría ser pauta de una manera regular. Los estudios realizados ofrecen un

panorama prometedor, pero hasta el momento se trata de estudios piloto, que incluyen pocos pacientes y no tienen en cuenta la multitud de factores que influyen en la patogenia de esta enfermedad, por lo que es necesaria mayor investigación y tomar estos datos como preliminares⁸¹⁻⁸⁵.

Síndrome de intestino corto

Existen pocos estudios en relación al tratamiento con probióticos, la mayoría de ellos experimentales. Asimismo también hay estudios con casos clínicos publicados en la literatura acerca de la terapia con probióticos en el síndrome de intestino corto, algunos de los cuales relacionan su administración con la aparición de bacteriemia.

Un estudio experimental realizado en 7 niños malnutridos con intestino corto, tratados con simbióticos durante un año, demostró que en todos los pacientes excepto uno aceleraron la ganancia ponderal y 5 de ellos aumentaron el nivel de proteínas séricas. Sin embargo, se necesitan estudios con muestras poblacionales con un tamaño adecuado para extraer conclusiones significativas⁸⁶. No obstante los probióticos podrían ser utilizados en la práctica clínica a corto-medio plazo, una vez se realicen ensayos clínicos controlados en niños^{87,88}.

Alergia alimentaria

Durante los últimos años se han realizado numerosos estudios que han evaluado el papel de los probióticos en la alergia alimentaria, observándose que la administración oral de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* podría disminuir la tasa de alergias alimentarias; específicamente se ha observado que la administración, durante el embarazo y la lactancia, de *Lactobacillus GG* solo o en combinación con *Bifidobacterium lactis* a madres con antecedentes de atopía, reduce el riesgo de dermatitis atópica y sensibilización alérgica en el niño⁸⁹.

En otro estudio, la administración de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis* demostró disminuir los síntomas cutáneos y gastrointestinales inducidos por la sensibilización a la ovoalbúmina. Sin embargo, existen estudios donde no se han observado diferencias significativas entre el uso de probióticos y placebo. Un reciente estudio plantea la posibilidad de una más precoz adquisición de tolerancia en la alergia a proteínas de leche de vaca, tanto mediada por IgE como no mediada por IgE, con la utilización de un hidrolizado de proteínas de leche de vaca suplementado con *Lactobacillus GG*⁹⁰.

Los pacientes con alergia alimentaria presentan alteraciones en la permeabilidad intestinal con aumento de la absorción de macromoléculas, mostrando una respuesta inmune local, condicionada por la actividad de

distintos tipos de linfocitos reguladores, con liberación de citoquinas proinflamatorias. Los probióticos podrían modular la respuesta del intestino frente a los antígenos alimentarios en su función de barrera intestinal. Por todo esto, aunque los resultados son prometedores, se cree que son necesarios más estudios que evalúen todos estos aspectos.

Suplementación de fórmulas lácteas infantiles

El perfil microbiano de los recién nacidos a término, por parto vaginal y alimentados exclusivamente con leche materna constituye el estándar de microbiota beneficiosa y sirve de referencia para el desarrollo de las fórmulas infantiles. Con el fin de conseguir esta mayor similitud con la leche materna, y con el objetivo de mejorar la función gastrointestinal e inmunitaria y evitar complicaciones a largo plazo, se desarrollan las fórmulas infantiles con complementos probióticos y prebióticos⁹¹.

Una reciente revisión del Comité de expertos de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) establece respecto a los posibles beneficios en la administración de fórmulas suplementadas con probióticos a lactantes menores de 4-6 meses y según la evidencia disponible, que tanto en la frecuencia como en la consistencia de las deposiciones podía haber un modesto beneficio con la aportación de LGG. En los lactantes mayores los posibles beneficios serían sobre las infecciones gastrointestinales (*B. lactis*), disminución en el empleo de antibióticos (*B. lactis* y *S. thermophilus* ó *L. reuteri*) y en la irritabilidad del cólico (*B. lactis* o *S. thermophilus*)⁹².

En relación a los prebióticos, no se puede realizar una recomendación general y considera que su suplementación en la dieta tiene la capacidad de incrementar el número de bifidobacterias beneficiosas en las heces y disminuye la consistencia de las mismas con efecto beneficioso en el estreñimiento. No se han encontrados efectos adversos en cuanto al uso de prebióticos en la alimentación infantil y es necesaria más información antes de un uso generalizado en niños prematuros y en niños con problemas especiales como inmunodeficiencias⁹³.

Enfermedades atópicas

La teórica relación entre la composición de la microbiota intestinal y el eczema, con una posible alteración de la permeabilidad intestinal y presencia de marcadores de inflamación, ha sido la base para el empleo de probióticos en esta patología. La mayoría de los estudios realizados acerca de la modificación de reacciones alérgicas se basaron en el estudio del eczema atópico y el uso de *Lactobacillus GG* como probiótico, y algunos de ellos mostraron la mejoría de este síntoma frente al grupo placebo^{94,95}.

Prevención de enfermedades infecciosas

Una revisión Cochrane en que se analizan 14 ensayos clínicos que comparaban probióticos con placebo, ha evidenciado que los probióticos eran mejores para reducir el número de participantes que sufrían infecciones de vías respiratorias altas, su incidencia y reducir así mismo la prescripción de antibióticos. La duración de los episodios y los efectos adversos fueron similares entre los grupos. Los efectos secundarios relacionados con la toma de probióticos fueron en todo caso menores, siendo más comunes los síntomas gastrointestinales^{96,97}.

Varios estudios que han demostrado que el *Lactobacillus GG* previene la recurrencia de gastroenteritis después de un tratamiento antibiótico, disminuyendo su incidencia del 60 al 16% después de un tratamiento con vancomicina o metronidazol, y un 94% de pacientes quedó libre de enfermedad tras un segundo ciclo de tratamiento. Así mismo, el consumo de leche con probióticos resultó en una reducción significativa de bacterias patógenas en cavidades nasales, siendo algunas de las eliminadas, por ejemplo, el *S. aureus*, *S. pneumoniae* y el estreptococo beta-hemolítico. Aún con todo esto, son necesarios más estudios para continuar investigando las dosis más eficaces, la seguridad de estos tratamientos y comprobar estos hallazgos^{98,99}.

Referencias

1. Suarez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp* 2013; 28 (Suppl. 1): s38-s41.
2. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics* 2012; 129: 950-60.
3. Ringel-Kulka T. Targeting the intestinal microbiota in the pediatric population: a clinical perspective. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 226-34.
4. Thomas DW, Creer FR and Comité on Nutrition. Probiotics and prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217-31.
5. Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ et al. Recommendations for probiotic use-2011 update. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: S 168-71.
6. WGO. Probióticos y prebióticos. En: Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Octubre 2011. www.Worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html.
7. Ciorba MA. A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 960-8.
8. Pieścik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review Article: The Management of Acute Gastroenteritis in Children. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 289-303.
9. Guarino A, AMIbano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46 (Suppl. 2): s81-s122.
10. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for children with acute gastroenteritis (AGE). Cincinnati (OH) 2005: Guideline 5; pp. 1-15.
11. Khanna R, Lakhanpaul M, Burman-Roy S, Murphy MS. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in children under 5 years: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009; 338: b1350. doi: 10.1136/bmj.b1350.
12. Guandalini S. Probiotics for Children With diarrhea. An Update. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 53-7.
13. Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11): CD003048.
14. Szajewska H, Skorka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 257-64.
15. Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 871-81.
16. Dubey AP, Rajeshwari K, Chakrsvarty A, Famularo G. Use of VSL#3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 126-9.
17. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic-associated diarrhea in children. *Indian Pediatr* 2009; 46: 491-6. Review.
18. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus GG* supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1079-87.
19. Szajewska H, Ruszczynski 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.
20. Johnston B, Goldenberg J, Vandvik P, Sun X, Guyatt G. Probiotics para la prevención de la diarrea asociada con antibióticos en niños. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 11. Art. No.: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.
21. Novak J, Katz JA. Probiotics and prebiotics for gastrointestinal infections. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8: 103-9.
22. Kachrimanidou M, Malisiovas N. *Clostridium difficile* infection: a comprehensive review. *Crit Rev Microbiol* 2011; 37: 178-87.
23. Hickson M. Probiotics in the prevention antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile*. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 185-97.
24. Lynne V McFarland. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2202-22.
25. Surawicz CHM. The Search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: Use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31: 1012-7.
26. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812-22.
27. Wult M. Activity of 3 desinfectants and acidified nitrite against *Clostridium difficile* spores. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 765-8.
28. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-9.
29. Angulo S, Sans M. Microbiota intestinal y enfermedad inflamatoria intestinal. *Enf Inf Intestinal al día* 2008; 7: 5-9.
30. Guarner F. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 147-154.
31. Burrueal N. Probiotics en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enf Inf Intestinal al día* 2008; 7: 23-30.
32. Cain AM, Karpa KD. Clinical utility of probiotics in inflammatory bowel disease. *Altern Ther Health Med* 2011; 17: 72-9. Review.
33. 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.
34. Oliva S Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 327-34.
35. Guandalini S. Update on the role of probiotics in the therapy of pediatric inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 47-54. Review.
36. Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (Suppl): S139-44.

37. Sartor RB. Probiotics for gastrointestinal diseases. www.uptodate.com 2013.
38. Verna CE, Lucak S. Use of probiotics in GI disorders: What to recommend? *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2010; 3: 307-319.
39. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 15.
40. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2650-61.
41. Guandalini S, Magazzù G, Cucchiara S, Gopalan S, Romano C, Canani RB et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blinded, cross-over study. *JPGN* 2010; 51: 24-30. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181ca4d95.
42. Quigley EMM, Quera R. Small intestinal bacteria overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics and probiotics. *Gastroenterology* 2006; 130: S78-90.
43. Vanderhoof JA, Sheng M, Wei C. Probiotics and Intestinal Inflammation. *Dis Inf Child* 2000; 30: 34-8.
44. Bausserman M, Michailis. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatric* 2005; 147: 197-201.
45. Gawro ska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 177-84.
46. Francavilla R. A Randomized Controlled Trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *J Pediatr* 2011; 159: 165-6.
47. Bu LN, Chang MH, Ni YH, Chen HL, Cheng CC. *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35* in children with chronic constipation. *Pediatr Int* 2007; 49: 485-90.
48. Tabbers MM, Chmielewska A, Roseboom MG, et al. Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on constipation in childhood: a multicentre randomized controlled trial (NTRTC: 1571). *BMC Pediatrics* 2009; 9: 22.
49. Bekkali N, Bongers M, Van den Berg M et al. The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutrition Journal* 2007; 6: 17.
50. Tabbers MM, de Milliano I, Roseboom MG, Benninga MA. Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study. *Nutrition Journal* 2011; 10: 19.
51. Moore N, Chao C, Yang L et al. Effects of fructo-oligosaccharide-supplemented cereal: a double blind placebo controlled multinational study. *Br J Nutr* 2003; 90: 581-7.
52. Savino F, Cordisco L. *Lactobacillus reuteri* DSM Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Pediatrics* 2010; 126; e526; originally published online August 16, 2010.
53. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniario R. *Lactobacillus reuteri* (Alamerican type culture collection strain 55 730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007; 119.
54. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013; 162: 257-62.
55. Lesbros-Pantoflickova D, Cortesly-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr* 2007; 137: S812-8.
56. Sykora J. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children. A prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 692-8.
57. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Alim Pharm Ther* 2007; 25: 155-68.
58. Szajewska H, Horvath A, Pivowarzyk A. Meta-analysis: the effect of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Alim Pharm Ther* 2010; 32: 1069-79.
59. Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabanek A. Randomized, double-blind, Placebo-controlled trial: effect of *Lactobacillus GG* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *JPGN* 2008; 48: 431-6.
60. Lionetti E et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24 (10): 1461-8.
61. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med* 2011; 9: 92.
62. Deshpande GC, Rao SC, Patole SK, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010; 125: 921-30.
63. Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, Stewart LA et al. Probiotics supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2012; 32 (4): 253-9.
64. Chou IC, Kuo HT, Chang JS et al. Lack of effects of oral probiotics on growth and neurodevelopmental outcomes in preterm very low birth weight infants. *J Pediatr* 2010; 156 (3): 393-6.
65. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD005496.
66. Heyman MB. Lactose Intolerance in Infants, Children and Adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1279-86.
67. Levri KM et al. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *The Journal of Family Practice* 2005; 54: 613-20.
68. Lindforde, T. Blomqvist, K. Juuti-Uusitalo K, Stenman S, Venäläinen J, Mäki M, Kaukinen K. Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clin Exp Immunol* 2008; 152: 552-8.
69. Rizzello C, De Angelis M, Di Cagno R et al. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 4499-507.
70. Di Cagno R, De Angelis M, Auricchio S, Greco L, Clarke C, De Vincenzi M et al. Sourdough Bread Made from Wheat and Nontoxic Flours and Started with Selected *Lactobacilli* Is Tolerated in Celiac Sprue Patients. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 1088-96.
71. Gobetti M, Rizzello CG, Di Cagno R, De Angelis M. Sourdough *lactobacilli* and celiac disease. *Food Microbiology* 2007; 24: 187-96.
72. Sánchez E, Donat E, Ribes-Konicks C, Calabuig M, Sanz Y. Intestinal Bacteroides species associated with coeliac disease. *J Clin Pathol* 2010; 63: 1105-11.
73. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 534-8.
74. Collado MC. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (4): 894-9.
75. Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011. Doi: 10.1038.
76. Rodríguez JM, Sobrino OJ, Marcos A, Collado MC, Pérez G, Martínez MC et al. ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal? *Nutr Hosp* 2013; 28 (Suppl. 1): s3-s12.
77. Kaur A. A pilot study on the effects of curd (dahi) & leaf protein concentrate in children with protein energy malnutrition (PEM). *Indian J Med Res* 2007; 199-203.
78. Kerac M. Probiotics and prebiotics for severe acute malnutrition (PRONUT study): a double-blind efficacy randomised controlled trial in Malawi. *Lancet* 2009; 374: 136-44.
79. Maldonado C, Novotny I, Moreno A, Carruega E, Weill R, Perdigon G. Impact of a probiotic fermented milk in the gut ecosystem and in the systemic immunity using a non-severe

- protein-energy-malnutrition model in mice. *BMC Gastroenterology* 2011; 11: 64.
80. Solis B, Samartin S, Gomez S, Nova E, Marcos A. Probiotics as a help in children suffering from malnutrition and diarrhoea., and cols. *European J Clin Nutr* 2002; 56 (Suppl. 3): S57-S59.
 81. Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L, Guarino A. Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 813-9.
 82. Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L, Guarino A. Effect of *Lactobacillus GG* supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Clin Nutr* 2007; 26: 322-8.
 83. Doron S, Gorbach SL. Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 261-75.
 84. Infante D, Redecillas S, Torrent A, Segarra O, Maldonado M, Gartner L et al. Optimización de la función intestinal en pacientes con fibrosis quística mediante la administración de probióticos. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69: 501-5.
 85. Weiss B, Bujanover Y, Yahav Y, Vilozni D, Fireman E, Efrati O. et al. Probiotic supplementation affects pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 536-40.
 86. Kanamori Y, Sugiyama M. Experience of long-term synbiotic therapy in seven short bowel patients with refractory enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1686-92.
 87. Sentongo TA, Cohran V. Intestinal Permeability and Effects of *Lactobacillus rhamnosus* Therapy in Children with Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 41-7.
 88. Uchida KI. Inmunonutricional effects during symbiotics therapy in pediatric patients with short bowel syndrome. *Pediatric Surg Int* 2007; 23: 243-8.
 89. Osborn DA, Sinn JKH. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006475.
 90. Canani RB, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leona L et al. Effect of *Lactobacillus GG* on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 580-2.
 91. JM Moreno Villares. Actualización en Fórmulas infantiles. *An Pediatr Contin* 2011; 9: 31-40.
 92. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2011; 52: 238-50.
 93. Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. *JPGN* 2005 41: 584-99.
 94. Isolauri E, Salminen S; Probiotics: Use in Allergic Disorders: A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: S91-S96.
 95. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exper Immunol* 2010; 160: 295-304.
 96. Hojsak I, Abdovi S, Szajewska H, Milosevi M, Krznari Z, Kolacek S. *Lactobacillus GG* in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010; 125: 1171-7.
 97. Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD006895.
 98. Álvarez-Olmos MI, Oberhelman RA. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1567-76.
 99. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Reifer C, Ouwehand AC. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics* 2009; 124: 172-9.