
Nutrición e inversión en salud: microbioma y probióticos (los probióticos en la prevención y el tratamiento de enfermedades pediátricas; evidencias científicas)

J. Panisello Royo

Directora de la Fundación para el Fomento de la Salud. Igualada, Barcelona. España.

Introducción

El intestino humano –que podríamos denominar el “patito feo” de nuestro organismo– es una de las partes de nuestro cuerpo que más sorpresas nos está deparando a medida que empezamos a entenderlo como lo que es: un órgano realmente fascinante que funciona como un ente dinámico del que aún sabemos muy poco. Es más que probable que los contenidos que hoy desgranamos queden obsoletos en el próximo bienio; así pues, este tema requerirá un especial esfuerzo de formación continuada por nuestra parte.

El intestino humano es el hogar de una cantidad inconcebible de bacterias, más de diez millones de ellas. En general, la relación humano-bacteria suele ser de

mutualismo –beneficio para ambos– antes que de comensalismo. De hecho, nuestro bagaje está integrado tanto por el genoma propiamente humano como por el microbioma, que integra a los genomas de nuestro socios microbianos y cuyo número puede llegar a ser 100 veces el nuestro. Al conjunto del genoma humano y del genoma de los distintos microorganismos que nos habitan lo denominamos el metagenoma humano. Consecuentemente, podemos decir que los humanos somos superorganismos cuyo metabolismo representa una amalgama de propiedades microbianas y humanas.

Los probióticos, microorganismos vivos o componentes celulares microbianos, que tienen efectos beneficiosos sobre la

Joima Panisello Royo, jpanisellor@medynet.com

La autora declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

salud y el bienestar del huésped han demostrado ser efectivos en el tratamiento de gastroenteritis aguda vírica en niños sanos y en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos. Hay cierta evidencia de que en neonatos de 1000-1500 g previenen la enterocolitis necrotizante. En la prevención de otras entidades como la dermatitis atópica, los resultados son esperanzadores, pero necesitan confirmación. En la enfermedad inflamatoria intestinal, en el síndrome del intestino irritable y en el cólico del lactante, hasta la actualidad, el empleo de probióticos no ha demostrado efectos terapéuticos. En niños con constipación crónica, la utilización de probióticos como *Bifidobacterius lactis* DN 173 000 no ha demostrado beneficio alguno, ni tan siquiera los leves aumentos de tránsito que pueden darse en adultos. No podemos dejar de decir que casi la totalidad de los estudios actuales son previos a la secuenciación metagenómica de la flora intestinal, que ha permitido identificar la existencia de tres enterotipos, en cada uno de los cuales predomina un tipo de bacteria diferente. El enterotipo A estaría dominado en un 20-30% por las bacteroides. En el enterotipo B dominaría la prevoleta, en un 10-12%. En el enterotipo C, predomina el rominococo. El enterotipo 1 produce más enzimas que sintetizan vitamina

B₇ (biotina), mientras que el enterotipo 2 tiene mayor cantidad de enzimas involucradas en la síntesis de vitamina B₁ (tiamina). Esta dominancia condicionaría el equilibrio intestinal respecto al resto de bacterias que habitan en el intestino, de ahí que una misma patología pueda requerir tratamientos diferentes según el tipo al que pertenezca el enfermo.

El intestino es un órgano inmenso –su superficie podría cubrir todo un campo reglamentario de fútbol– por el que circulan gran volumen de alimentos, sustancias químicas y microorganismos, es el anfitrión de una microbiota ciertamente compleja. Conocemos la importancia que tienen las características del tránsito de su contenido para que tanto las funciones de secreción como las de digestión y absorción se realicen correctamente permitiendo una óptima absorción de nutrientes, electrolitos y agua, de forma que finalmente se expulsan solamente los productos de desecho. Amén de esta función, hemos de recordar que es el principal órgano del sistema inmunitario, un órgano que debe realizar una oportuna labor de muestreo del ambiente intestinal que le permita mantener un difícil equilibrio que controle con firmeza los microorganismos patógenos, al tiempo que tolera a los comensales y da respuestas proporcionadas frente a la multitud

de antígenos con los que tiene contacto. Por otra parte, no podemos olvidar que el intestino mantiene un constante intercambio de información con el cerebro y con otros órganos a través de una compleja red de señales nerviosas, fundamentalmente aferentes al cerebro, metabólicas, y endocrinas. Recordemos que el sistema nervioso entérico es un vasto almacén químico en el que encontramos representados todos y cada una de las clases de neurotransmisores que operan en nuestro cerebro y que hemos dado en llamar "segundo cerebro o cerebro entérico".

Microbiota intestinal

El tracto gastrointestinal (TGI) humano adulto contiene los tres dominios de la vida: *Archae*, *Bacteria* y *Eukarya*. Las bacterias que habitan en el intestino alcanzan las mayores densidades celulares registradas en cualquier ecosistema. Dominan este ecosistema la *Cytophaga-Flavobacterium-Bacterioides* (CFB) y *Firmicutes*, siendo las protobacterias comunes pero no dominantes. La composición de la flora intestinal varía según la parte de intestino, de forma que en los tramos altos (estómago, duodeno y yeyuno) hay pocas especies adheridas al epitelio, mientras que en los bajos (íleon y colon) pueden llegar a 10-12 células por gramo

de contenido luminal, lo cual supone entre 900 y 1800 g de bacterias vivas en la luz intestinal.

La colonización del tracto intestinal depende de múltiples factores, entre los que destacan la colonización materna, el tipo de parto, el tipo de lactancia, el país donde se vive, el empleo de antibióticos y algunos otros.

La profundización en el estudio de la microbiota intestinal se basó hasta la anterior década en las mejoras de los procedimientos de enriquecimiento y en los sistemas para generar ambientes anaerobios que permitían aislar microorganismos que después se tipificaban y caracterizaban mediante la combinación de diversos ensayos fenotípicos. El empleo de técnicas de cultivo, las únicas disponibles hasta hace pocos años, parecía sugerir que el 85-95% de los microorganismos del TGI se podrían englobar en un máximo de 40 especies que constituirían la microbiota normal. En los últimos años, las técnicas relacionadas con el gen 16S rRNA han revolucionado la visión proporcionada por los conocimientos basados en los medios de cultivo. De hecho, a partir de las secuencias depositadas en la base de datos de GenBank correspondiente a bacterias del intestino humano, se puede decir que podrían coexistir en el intestino humano más de 7 000 cepas

pertenecientes al menos a 800 especies distintas. La secuenciación metagenómica nos ha permitido conocer que la población occidental sana tiene tres enterotipos distintos, denominados A, B y C.

Las funciones de la flora intestinal son fundamentalmente las metabólicas, y las de efecto protector y trófico.

En el ciego y en el colon derecho se produce sobre todo fermentación de hidratos de carbono con producción de hidratos de carbono de cadena corta, lo que condiciona un pH ácido y un rápido crecimiento bacteriano de las propias bacterias (BFD y LB) que lo han producido. El género BFD va a favorecer la síntesis de vitaminas B₆, B₁₂, tiamina, ácido fólico y ácido nicotínico. Por otra parte, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) comportan un pH ácido en el ciego que aumenta la absorción de calcio, hierro y magnesio por difusión pasiva. Este pH ácido favorece la conversión de amoniaco en amonio, con lo que hay un aumento de la excreción fecal del mismo y descenso de la uremia. Las BFD y *Clostridium* producen fitasas que logran la desfosforilación del ácido fítico de la fibra alimentaria de cereales y soja (hexafosfato de mioinositol), gracias a lo cual se evita la formación de cargas negativas, con lo que se unen a cationes como calcio, hierro o zinc y mejoran su biodisponibilidad. Entre otras

funciones metabólicas de los AGCC (butirato), encontramos la de aportar un 60-70% de la energía que necesita el epitelio, y del tejido muscular (acetato) y del hígado (propionato).

También la acción metabólica de la flora intestinal conduce a disminuir los niveles lipídicos de colesterol por tres vías distintas que comentaremos en las jornadas.

Los microorganismos, que se distribuyen ubicuamente, son factores muy importantes en la salud global de los seres humanos y en la del propio planeta Tierra. De hecho, la idea de que las bacterias pueden afectar a la salud es muy antigua y, en este contexto, la menor incidencia de infecciones gastrointestinales que tienen los niños alimentados con leche materna se atribuyó a variaciones en su flora intestinal. La tecnología de los alimentos y la mayor participación de la industria han contribuido al gran interés que hay en la actualidad hacia los ingredientes alimentarios que contienen bacterias beneficiosas y/o que promueven su crecimiento.

Nomenclatura

Probióticos

Son microorganismos vivos o componentes celulares microbianos, que tienen efectos beneficiosos sobre la salud y el

bienestar del huésped. Estas sustancias pueden administrarse como complemento nutricional/medicamento o bien incluirse en alimentos, fundamentalmente en forma de productos lácteos fermentados. Los probióticos más estudiados son las especies de *Lactobacilli* y *Bifidobacterias* y también levaduras (*Saccharomyces boulardii* o *cerevisae*). Los requisitos que debe cumplir una bacteria para ser considerada un probiótico son:

- *In vitro*, resistencia al ácido y a las sales biliares y adherencia a las células epiteliales intestinales en el cultivo.
- *In vivo*, competición con microorganismos patógenos, actividad bactericida frente a patógenos, modificar el balance bacteriano del colon hacia una composición más favorable.

Prebióticos

Son ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad del número limitado de las bacterias del colon. Los requisitos que debe cumplir un componente alimenticio para ser considerado prebiótico son:

- No debe sufrir absorción o hidrólisis en la parte superior del tracto intestinal.

- 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 manera que aumenten su crecimiento de forma selectiva y alteren la flora hacia una composición más saludable.
- Ha de inducir efectos sistémicos o lumbinales positivos para la salud del huésped a través de la producción de energía, sustratos metabólicos y micronutrientes útiles.

Los prebióticos utilizados son fundamentalmente inulina, fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS). Para el lactante, el suministro natural de oligosacáridos es a través de la leche materna; posteriormente, la fuente dietética natural más importante de prebióticos serán las cebollas y demás aliáceos, los espárragos y otros grupos de verduras. Tal como decíamos, todos estos ingredientes sufren la fermentación bacteriana en el colon, suministrando energía y nutrientes para la proliferación de bifidobacterias y de *Lactobacillus* y para el crecimiento de la propia mucosa intestinal.

Aunque en algunas publicaciones encontramos a los componentes de la fibra soluble (pectinas, gomas y mucílagos), en realidad son alimentos colónicos; es decir, alimentos que alcanzan el colon sin

ser modificados y que estimulan el crecimiento de todas las bacterias que allí aniden, no solo de las beneficiosas. Nos referimos fundamentalmente a ellos cuando hablamos de los prebióticos de la avena (y otros cereales), de las legumbres, de los cítricos y de las manzanas.

Simbióticos

Estos combinan en sus formulaciones la unión de prebióticos y probióticos, combinando en consecuencia sus efectos favorables.

Recomendaciones generales sobre el uso de probióticos

Diferentes estudios¹⁻⁸ con probióticos sugieren que estos tendrían una serie de beneficios potenciales para la salud, pero los efectos descritos solo pueden ser atribuidos a las cepas analizadas en cada estudio y no se puede generalizar a toda la especie ni a todo el grupo de probióticos.

Por lo tanto, para utilizar un probiótico para una indicación determinada debemos documentar los efectos sanitarios de cada cepa específica presente en el producto probiótico comercializado. Los estudios que documentan la eficacia de cepas específicas en una determinada dosis no constituyen evidencia suficiente como para apoyar los efectos sobre la salud en una dosis más baja.

Diarrea aguda

La administración de probióticos consigue disminuir la duración de la diarrea aguda producida por rotavirus, en el niño de 0,6 a 0,8 días, reduciéndose también la frecuencia de las deposiciones en 1,6 al segundo día del tratamiento. La utilización precoz, en la fase de rehidratación oral, es la que parece más efectiva. Así mismo, la tendencia a tener mejores resultados aumenta proporcionalmente al número de probióticos administrados. Este efecto beneficioso ha sido probado con *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuterii* o *Streptococcus thermophilus*. Con todo, según el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría, probablemente es más efectivo el empleo de la vacuna frente a rotavirus que el uso de probióticos para prevenir las diarreas en guarderías.

Una revisión Cochrane de 2010 también indica el papel beneficioso del uso de probióticos, especialmente de *Lactobacillus yy* (LGG) dosis-dependiente, en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa del niño, sobre todo en la de origen vírico.

Diarrea asociada a antibióticos

Dado que el empleo de antibióticos en niños es alto aun restringiendo su pres-

cripción a las situaciones clínicas en que claramente están indicados, el hecho de que la asociación de un prebiótico fuera beneficiosa ha recibido mucha atención en la literatura pediátrica.

La diarrea asociada al uso de antibióticos (DAA) puede aparecer hasta en un 20%, aproximadamente, de los individuos que consumen estos fármacos. Se cree que la DAA se debe a la alteración de la microbiota intestinal por acción del fármaco, de forma que se favorece la proliferación de patógenos y se reduce la capacidad de fermentación del colon. Estos mecanismos en algunos casos son más conocidos, como el que se ha sugerido que ocurre con la levadura *Saccharomyces boulardii* en la diarrea inducida por *Clostridium difficile*: la levadura secreta proteasas que darían lugar a la digestión proteolítica de las toxinas A y B del *Clostridium*.

Los estudios de probióticos en la DAA en adultos son claros y concluyentes, de forma que diversos estudios, así como los metaanálisis de D'Souza y Cremonini, han demostrado que el uso de diferentes probióticos (preferentemente las cepas *Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus rhamnosus*) asociados a la administración de antibióticos reduce la incidencia o la duración de la DAA secundaria a eritromicina, clindamicina o ampicilina, entre

otros. En el último quinquenio, se ha demostrado la eficacia del *Lactobacillus casei* DN-114 001 en adultos hospitalizados para la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos y diarrea por *Clostridium difficile*. Ahora bien, en población pediátrica los estudios son más escasos. En el metaanálisis de Szajewska practicado en seis ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAC) con un total de 766 niños, el tratamiento con probióticos redujo el riesgo de DAA en un 16,6% (del 28,5 al 11,9%; riesgo relativo [RR]: 0,44; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,25 a 0,77); esto supone que con el tratamiento de siete pacientes con probióticos, se prevendría un caso de DAA (número necesario a tratar [NNT]: 7; IC 95%: 5 a 10).

En estos seis ECAC los procesos infecciosos eran distintos (siendo el grupo de las infecciones respiratorias superior a sepsis y meningitis) y los antibióticos eran fundamentalmente derivados de la penicilina (amoxicilina, cefalosporinas). Hay que señalar que al igual que sucedió en los estudios practicados en adultos, las cepas que parecieron ser útiles fueron *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG* y la combinación de *Bacillus lactis* y *Streptococcus thermophilus*.

Con cinco de estos seis ECAC y otro más en el que se administra *Lactobacillus*

*sporogenes** junto con fructooligosacáridos, se realizó otro metaanálisis que alcanzó resultados similares.

Ahora bien (y así lo advierten los propios autores de estos metaanálisis), la DAA es autolimitada en la mayoría de los casos y no se asocia con una morbilidad significativa, por lo que sería importante identificar poblaciones que puedan experimentar la ventaja clínicamente significativa del empleo de los probióticos. Si en ello puede influir la presencia de uno de los tres patrones recientemente identificados de flora en los individuos, aún está por ver.

Según el informe del Comité de Nutrición de la American Academy of Pediatrics (AAP), los probióticos pueden emplearse para prevenir la DAA, pero no para el tratamiento de la misma.

*Recogemos la nomenclatura de este probiótico como aparece en el artículo original, aunque hay que hacer notar que este nombre quedó relegado tras los cambios en la nomenclatura taxonómica de 1939 y se denomina *Bacillus coagulans*. Este microorganismo fue descrito en la clasificación de 1932 que apareció en el quinto manual de Bergey (*Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*) como un *Lactobacillus* formador de esporas; al exhibir características mixtas entre ambos géneros, bacilos y lactobacilos, su posición taxonómica fue largamente debatida hasta la séptima edición del manual de Bergey, que tras aplicación de técnicas basadas en la determinación del ADN lo adscribe al género bacilo como *Bacillus coagulans* (N de los Ed.).

Diarrea del viajero

Aunque esta es una patología más propia del adulto, en el mundo globalizado en el que vivimos, creemos necesario revisar los datos de que disponemos precisando que son en población adulta.

Alrededor de la mitad de los individuos que viajan a áreas de alto riesgo presenta diarrea aguda. Los agentes etiológicos son diversos, pero los más habituales son *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. y *Campylobacter* spp. Aunque suele autolimitarse en pocos días, se asocia a una elevada morbilidad. La eficacia demostrada por la administración de probióticos en la prevención de este cuadro ha sido muy heterogénea en los diferentes estudios controlados realizados hasta ahora, por lo que no se puede recomendar su uso con los datos disponibles.

Diarrea inducida por radiación

Estudios realizados para establecer la eficacia de VSL # 3, con un preparado que contiene *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium brevis*, *B. Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces thermophilus* (450×10^9), son inadecuados y no permiten definir con certeza su

eficacia en el tratamiento de la diarrea inducida por la radiación.

Diarrea persistente

La diarrea persistente (diarrea de más de 14 días de duración) representa un tercio de todos los casos de muertes relacionadas con la diarrea en países en desarrollo, y los probióticos pueden ayudar en el tratamiento. En agosto de 2010, se hicieron búsquedas en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Cochrane Infectious Diseases Group, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE y LILACS. También se estableció contacto con los autores de los ensayos incluidos y las organizaciones que trabajan en el campo, y se verificaron las listas de referencias, con el fin de evaluar los probióticos para el tratamiento de la diarrea persistente en niños y sus posibles implicaciones clínicas. La conclusión fue que los datos eran alentadores, pero no concluyentes, de forma que aunque el uso de probióticos parecía ser alentador como tratamiento adyuvante para la diarrea persistente, no había pruebas suficientes para recomendar su uso en ese momento. Las implicaciones para la investigación fueron que se necesitaban ensayos de diseño metodológico adecuado y con el poder estadístico suficiente para determinar si los probióticos como parte del tratamiento

modifican el resultado clínico en los niños con diarrea persistente. Se recomendaba que los ensayos deberían usar las definiciones estandarizadas para diarrea persistente y resolución de la enfermedad, y la medida de resultado primaria para la revisión debería representarse idealmente en un análisis del tiempo hasta el evento. También, que todos los estudios futuros deberían usar dosis y cepas de probióticos específicas en subgrupos de participantes bien definidos. En esta revisión aún no se hace ninguna referencia a los tres grandes subtipos de flora así como tampoco a la importancia de saber qué tipología de pacientes se está estudiando.

Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad grave que afecta al intestino de los neonatos prematuros en las primeras semanas de vida. Aunque la causa de ECN no se conoce completamente, la alimentación con lácteos y el crecimiento bacteriano desempeñan una función. Los probióticos (suplementos dietéticos que contienen bacterias o levaduras potencialmente beneficiosas) han sido utilizados para prevenir la ECN. Esta revisión de estudios encontró que el uso de probióticos reduce la aparición de ECN y la muerte en los neonatos prema-

turos con menos de 1500 g. No hay datos suficientes con respecto a los beneficios y los efectos adversos potenciales en neonatos con mayor riesgo, con menos de 1 000 g al nacer.

Si hasta hace relativamente poco afirmábamos que, conceptualmente y en relación a la utilización de probióticos en esta entidad, había que ser muy prudentes (aunque los resultados en los ensayos clínicos aleatorios son muy prometedores), probablemente ha llegado el momento de un cambio en nuestra práctica clínica. Aconsejar un principio de prudencia en cuanto a su recomendación se debía fundamentalmente al escaso número de casos de que disponemos, ello unido a la inmadurez fisiológica del sistema digestivo del recién nacido (RN) pretérmino. Veamos.

Sabemos que el intestino del recién nacido pretérmino tiende a ser colonizado por coliformes, enterococos y bacteroides. Algunos autores han mostrado que bifidobacterias, habitualmente presentes en el intestino del neonato a término, son indetectables en el del RN pretérmino hasta la segunda semana de vida y no predominarán hasta pasado el primer mes. Es por ello que se pensó que sería bueno “normalizar” la flora intestinal administrando profilácticamente “bacterias beneficiosas”, es decir, probióticos. Tene-

mos en este sentido tres ECAC con probióticos en neonatos de muy bajo peso al nacimiento con resultados positivos:

- En Jerusalén, el estudio de Bin-Nun *et al.*, en el que a RN con un peso inferior a 1500 g se les administró diariamente una mezcla de probióticos (*Bifidobacteria infantis*, *Streptococcus thermophilus* y *Bifidobacteria bifidus*) de 10^9 unidades formadoras de colonias frente a placebo. La incidencia de ECN se redujo en el grupo con suplemento de probióticos (4 frente a 16,4%; $p = 0,03$) siendo la ECN menos grave en el grupo suplementado con probióticos (criterios de Bell $2,3 \pm 0,5$ frente $1,3 \pm 0,5$; $p = 0,05$).
- En el ECAC de Lin HC *et al.*, los dos grupos tomaron leche materna, pero al grupo de intervención se les administró además una mezcla de probióticos, en concreto de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis* bajo la presentación denominada Infloran. La incidencia de ECN fue significativamente menor en el grupo de intervención respecto al grupo control (dos de 187 frente a diez de 187). No se evidenció crecimiento ni de *Lactobacillus* ni de *Bifidobacterium* spp. en los hemocultivos de control practicados.

- En el estudio multicéntrico de Dani *et al.*, realizado en Italia, practicado en RN de menos de 33 semanas de gestación o bien con un peso inferior a 1500 g, se suplementó con *Lactobacillus* una vez al día durante 50 días, sin que las diferencias encontradas fueran estadísticamente significativas.

En el año 2008, una revisión Cochrane que incluía estos tres estudios y otros seis más, concluyó que los prematuros con peso superior a 1 000 g al nacer podrían beneficiarse del empleo del suplemento con probióticos. Dos años después, en 2010, Desphande publicó en *Pediatrics* otro metaanálisis en el que se seguía afirmando el papel preventivo que el suplemento de probióticos tendría en la presentación de esta patología. Ese mismo año, Cochrane revisó de nuevo este tema incluyendo 16 ensayos elegibles con 2842 lactantes. Los ensayos incluidos tuvieron gran variabilidad con respecto a los criterios de reclutamiento (es decir, peso al nacer y edad gestacional), riesgo inicial de ECN en los grupos control, momento, dosis, formulación de los probióticos y regímenes de alimentación. No fue posible extrapolar los datos con respecto a los neonatos con bajo peso extremo al nacer. En un metaanálisis de los datos de los ensayos, la administración

de suplementos de probióticos enterales redujo significativamente la incidencia de ECN grave (estadio II o más) (CR típico: 0,35; IC 95%: 0,24 a 0,52) y la mortalidad (CR típico: 0,40; IC 95%: 0,27 a 0,60). No hubo pruebas de una diferencia significativa en la reducción de la sepsis nosocomial (CR típico: 0,90; IC 95%: 0,76 a 1,07). Los ensayos incluidos no informaron de infecciones sistémicas con los microorganismos presentes en el suplemento de probióticos. La prueba estadística de heterogeneidad para ECN, mortalidad y sepsis no fue significativa. De esta manera, la conclusión de los autores fue la de que la administración de suplementos enterales de probióticos previene la ECN grave y la mortalidad por todas las causas en los lactantes prematuros. De esta manera, concluían que la revisión actualizada de las pruebas disponibles apoya un cambio en la práctica. Para evaluar la eficacia en neonatos con peso al nacer extremadamente bajo y cuáles son la formulación y la dosis más efectivas se necesitan más estudios.

A pesar de ello, la AAP sigue señalando que, desde su punto de vista, dado que otros estudios posteriores no han confirmado estos hallazgos (una menor incidencia de ECN) y que pudiera haber mayor riesgo de sepsis, habría que ser más prudentes en su indicación y uso.

Síndrome del intestino irritable

Los estudios realizados sobre esta entidad en población pediátrica que cumplen los criterios de Roma son pocos y los efectos terapéuticos vistos han sido escasos. Citaremos un ECAC que administró *Lactobacillus GG* durante seis semanas a 50 niños con criterios de síndrome del intestino irritable, sin que se evidenciara mejora en cuanto al dolor abdominal pero sí en relación a la sensación de flatulencia frente a distensión abdominal.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se ha planteado la hipótesis de que defectos en la función de la barrera de la mucosa intestinal podrían iniciar respuestas anormales inmunes en las enfermedades inflamatorias intestinales. El término de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) reúne diferentes entidades (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis indeterminada) caracterizadas por lo que actualmente se cree una respuesta inflamatoria exagerada y autoperpetuada de la pared intestinal, en sujetos genéticamente susceptibles, en respuesta a la propia flora intestinal comensal.

Además, se han descrito diferentes alteraciones en la microbiota intestinal de los pacientes con EII, como la disbiosis (pérdida del balance entre especies bacterianas beneficiosas y nocivas), el predo-

minio de clostridios, o cambios en la proporción de bacterias adheridas al epitelio intestinal. Por estas razones, la administración de probióticos resulta una estrategia terapéutica atractiva.

Hay que distinguir tres situaciones diferentes en la utilización de probióticos en la EII:

- En la **reservoritis** (inflamación de la mucosa del reservorio íleo-anal, que se construye en pacientes con colitis ulcerosa sometidos a proctocolectomía por falta de respuesta al tratamiento médico intensivo, muy similar a la propia colitis ulcerosa), es donde se dispone de más evidencias sobre la eficacia de los probióticos. Un cóctel de diferentes lactobacilos, bifidobacterias y estreptococos (VSL # 3) ha mostrado ser claramente eficaz en su prevención tanto primaria como secundaria. Por tanto, se puede recomendar el uso de probióticos en pacientes con reservoritis crónica o recurrente y como prevención primaria.
- En la colitis ulcerosa, la eficacia de la cepa de *Escherichia coli nissle 1917* resultó equivalente a la de la mesalazina en mantener la remisión de la colitis ulcerosa. No hay estudios adecuados que permitan asegurar que otros preparados probióticos sean eficaces en la colitis ulcerosa.

– En la enfermedad de Crohn, los resultados obtenidos han sido mayoritariamente negativos. Una reciente revisión sistemática Cochrane ha concluido que no existe evidencia que sugiera que los probióticos son beneficiosos para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn. Todos los datos comentados son a raíz de estudios practicados en población adulta. Los datos pediátricos en relación a la EI son muy escasos (15) para poder establecer conclusiones.

Malabsorción de lactosa

Una importante proporción de la población adulta (variable que depende fundamentalmente de la etnia) presenta intolerancia a la lactosa (diarrea, flatulencia, dolor cólico), por lo que excluye los lácteos de la dieta. Es sabido que los individuos que no toleran la leche, con frecuencia sí toleran el yogur. Esto se debe, entre otras causas, a que este alimento contiene probióticos (lactobacilos) que contienen lactasas que son liberadas cuando las secreciones biliares lisan la pared bacteriana. Además, el tránsito intestinal más lento del yogur en relación con la leche también favorece el primer mecanismo. Este sencillo efecto probiótico es fácilmente aplicable no solo en indivi-

duos con malabsorción primaria de lactosa, sino también en otras situaciones donde puede existir un déficit adquirido de lactasa, ya sea transitorio (por ejemplo gastroenteritis aguda en niños) o crónico (por ejemplo, síndrome de intestino corto).

Streptococcus thermophilus y *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* mejoran la digestión de la lactosa y reducen los síntomas relacionados con la intolerancia. Esto se ha confirmado en una serie de estudios controlados con individuos que consumían yogur con cultivos vivos.

Dermatitis atópica

De forma muy resumida, podríamos decir que los ensayos clínicos aleatorizados en los que se han usado probióticos para prevenir la dermatitis atópica son altamente esperanzadores, aunque necesitarán ser confirmados en un futuro. Por el contrario, en el caso del tratamiento de esta enfermedad no han podido demostrar resultados beneficiosos.

Es probable que el desarrollo de la respuesta inmune esté influido por la secuencia de colonización bacteriana intestinal tanto de los neonatos como de los lactantes. Entre los factores ambientales que creemos influyen en esta colonización estaría, amén de la predisposición genética, que parece tener un peso mu-

cho mayor del que en principio se le otorgó, la alimentación del lactante. Esta flora intestinal va a condicionar en parte el tipo de respuestas inflamatorias que va a ir desarrollando el niño. Durante el embarazo, sabemos que el perfil de respuesta inflamatoria de citocinas del feto se desvía de la inmunidad mediada (linfocitos T *helper* 1 [Th1]) hacia la inmunidad humoral (linfocitos Th2), que es la inmunidad en la que se basan los fenómenos alérgicos en los primeros años de vida. En la hipótesis denominada "riesgo de enfermedad alérgica", este se atribuye al retraso o la falta de cambio desde la respuesta predominante Th2 a otra fase posterior en la que se dará un equilibrio entre las respuestas Th2 y Th1. En ello se basaría la administración de probióticos durante un tiempo que perseguiría un reequilibrio entre ambas respuestas. Por otra parte, la microbiota del lactante con dermatitis atópica tiene más bacterias *Clostridium* y menos *Bifidobacterium*, sobre todo si el niño es alimentado con fórmula. De otro lado, la permeabilidad intestinal está aumentada en pacientes alérgicos y esto ayudaría al paso de antígenos proteicos inductores de alergia a partir de la dieta. Este es el primer eslabón en lo que hemos dado en llamar "marcha atópica". Los probióticos podrían restaurar la permeabilidad y mejo-

rar el procesamiento de los antígenos de la dieta.

Antes de entrar de lleno en el comentario querríamos hacer dos matizaciones muy importantes:

- En primer lugar, cuando se revisa este tema debemos ser muy cuidadosos precisando la patología que realmente se está estudiando. Aunque frecuentemente se utilizan como sinónimos, no es lo mismo eczema que dermatitis atópica.
- Los estudios hasta ahora presentados han seleccionado la muestra sin tener en cuenta qué tipo de microbiota presentaban los sujetos estudiados, con lo que debemos ser prudentes al interpretar los resultados.

Prebióticos

Hoy por hoy, los únicos prebióticos de los que tenemos suficientes conocimientos como para ser considerados como tales, según los requisitos que en la primera parte de nomenclatura hemos apuntado, son los oligosacáridos (OS).

Un OS, como su nombre indica, es un hidrato de carbono que contiene entre tres y 30 monómeros unidos por enlaces glucosídicos. A partir de 30 monómeros hablamos de polisacáridos, aunque la diferencia entre OS y polisacáridos no está perfectamente definida. De hecho, por

ejemplo, los OS están presentes en leche humana, frutas, vegetales y miel, preferentemente.

En la industria alimentaria se utilizan distintos OS según los países productores. Por ejemplo, en la industria alimentaria europea y estadounidense se utilizan fructanos tipo inulina, FOS y GOS; el grado de polimerización de estos fructanos suele ser de 12 monómeros, pero puede ser desde dos hasta 60. Por el contrario, en Asia y fundamentalmente en Japón, se emplean habitualmente iso-malto-OS y xilo-OS extraídos fundamentalmente de plantas, pero también producidos a partir de lactosa y sacarosa. Los fructanos tipo inulina y los FOS se obtienen a partir de la cebolla, la banana, el trigo, el puerro y la raíz de la achicoria.

La leche materna contiene OS consistentes en hidratos de carbono que tienen lactosa en el extremo reductor y ácido siálico o fucosa en el extremo no reductor.

En 2007, una revisión Cochrane llegó a la conclusión de que había pruebas evidentes para dar prebióticos en la prevención de las enfermedades alérgicas en los lactantes. Un año después, el grupo de Arslanoglu *et al.* publicó el resultado de un ECAC con dos años de seguimiento de 132 pacientes con riesgo de presentar dermatitis atópica, por antecedentes familiares en los padres. Los niños tomaron

una fórmula parcialmente hidrolizada, con una mezcla adicionada con FOS o GOS, frente a un grupo control tratado con maltodextrina como placebo, durante los primeros seis meses de vida. La incidencia acumulada de eccema y de sibilancias fue mucho mayor en el grupo control (27 frente a 13,6 y 20,6 frente a 7,6%, respectivamente). Ahora bien, en 2010, Van der AA *et al.* publicaron en *Pediatr Allergy Immunol* una nueva revisión cuya conclusión fue que no existían suficientes evidencias para apoyar el uso de probióticos, prebióticos o simbióticos en la prevención o tratamiento de la dermatitis alérgica en los niños. Según el Comité de Nutrición de la AAP, 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.

Los prebióticos en la alimentación complementaria tienen escasas repercusiones beneficiosas, salvo el cambio en el número y consistencia de las heces y una mayor absorción de calcio en la adolescencia.

Simbióticos

En un reciente informe del Comité de Nutrición de la European Society for Pae-

diatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), se hace eco de que las fórmulas infantiles son suplementadas cada vez más con probióticos, prebióticos o simbióticos, a pesar de las incertidumbres de su eficacia. Es por ello que proceden a revisar sistemáticamente las evidencias publicadas. Concluyen que la administración de los productos evaluados no plantea problemas de seguridad en relación con los problemas de crecimiento y los efectos adversos. Sin embargo, tampoco habría 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 de investigación y que este tipo de estudios debería estar muy bien diseñado y, preferentemente, financiado por organizaciones internacionales independientes, en lugar de estarlo por las empresas fabricantes.

Funciones del pediatra

A la luz de los conocimientos actuales y según las recomendaciones de la AAP y de la ESPGHAN, basadas en ECAC, desde un punto de vista práctico para el pediatra de Atención Primaria, se podría concluir que:

- La leche materna, con grandes cantidades de prebióticos (OS), es la

alimentación preferida para los lactantes menores de seis meses (lo cual es importante, dada la aparición de algunas publicaciones informando sobre la elevada presencia de metales pesados en la leche de las mujeres que alimentan a sus primeros hijos, que podrían hacerlos dudar de los beneficios de esta). Los niños lactados a pecho tienen una flora intestinal bifidógena.

- Existen 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).
- Hay estudios que indican un beneficio, pero que no permiten aún el empleo de probióticos de forma rutinaria en:
 - La ECN en neonatos con peso de 1 000-1500 g.
 - La prevención de la dermatitis atópica.
- No existe evidencia para recomendar probióticos para:
 - Prevenir la diarrea aguda.
 - Tratar la diarrea asociada a antibióticos, la dermatitis atópica, el colon irritable o la EII.
- En la actualidad no hay datos suficientes para recomendar el uso ruti-

nario de probióticos y prebióticos en las fórmulas para lactantes.

- Los prebióticos en la alimentación complementaria tienen escasas re-

percusiones beneficiosas, excepto en el cambio de consistencia y número de deposiciones.

Bibliografía

1. 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;26:1217-31.
2. Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(11):CD003048.
3. 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(2):238-50.
4. Guarner F, Malagelada JR. Gut Flora in Elath and disease. *Lancet*. 2003;361:512-9.
5. Vitoria I. Probióticos, prebióticos y simbióticos. *Pediatr Integral*. 2011;XV(5):446-55.
6. Todar K. The Normal Bacterial Flora of Humans. En: Todar K. *Todar's online text book of bacteriology* [consultado el 28/07/2011]. Disponible en: www.textbookofbacteriology.net
7. Arumugan M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR *et al*. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-80.
8. Dymond JS, Richardson SM, Coombes CE, Babatz T, Muller H, Annaluru N *et al*. Synthetic chromosome arms function in yeast and generate phenotypic diversity by design. *Nature*. 2011;477:471-6.

