

Empleo de probióticos y prebióticos en pediatría

Román Riechmann E¹, Álvarez Calatayud G²

¹Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda.

²Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

En condiciones normales las distintas superficies del organismo son colonizadas por un gran número de células microbianas. Dentro de estas superficies, el intestino es la zona más intensamente colonizada y constituye un ecosistema altamente dinámico. La microbiota intestinal desempeña un papel clave en la salud de los individuos, con funciones como la de proteger frente a la colonización de gérmenes patógenos, regular el tránsito intestinal, conjugar los ácidos biliares y promover la circulación enterohepática, fermentar los carbohidratos no digeridos, producir vitaminas y factores de crecimiento y, por último, la maduración del sistema inmunitario.

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 salud. 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.

Las principales especies de *probióticos* que se integran en alimentos son bacterias capaces de producir ácido láctico y que pertenecen a dos géneros principalmente: *Lactobacillus*, utilizados en la fermentación de alimentos y *Bifidobacterium*, gérmenes anaerobios estrictos. También se emplean microorganismos no bacterianos, como *Saccharomyces boulardii* (levadura no patógena), y bacterias no patógenas como *Streptococcus termophilus* y *Escherichia coli* Nissle 1917. La nomenclatura considera el género, la especie y la cepa (código alfa numérico).

Los *prebióticos* son principalmente carbohidratos que no pueden ser digeridos por el intestino delgado y son fermentados por la microbiota del colon. De esta forma favorecen la proliferación de bacterias intestinales como son las bifidobacterias y los lactobacilos. En Europa los principales prebióticos utilizados en alimentación son los fructo-oligosacáridos (FOS) y la inulina. Los FOS están incluidos de forma natural en especies vegetales como los espárragos, puerro, ajo, alcachofa, achicoria y cebolla. La inulina se encuentra en alimentos como trigo, cebolla, ajo, puerro y plátano. Estos preparados: 1) proporcionarían una barrera frente a microorganismos patógenos con lo que protegerían frente a la diarrea

infecciosa y la asociada a antibióticos; 2) mejorarían la absorción de nutrientes como el calcio, potenciando la mineralización de los huesos; 3) por su indigestibilidad, pueden ser considerados como una forma de fibra soluble, contribuyendo a disminuir la consistencia de las heces, mejorando así el tránsito gastrointestinal, y reduciendo la formación de sustancias cancerígenas y por último, 4) por su efecto modulador del sistema inmunitario, podrían mejorar y prevenir procesos alérgicos como la dermatitis atópica.

Aplicaciones clínicas de los probióticos y prebióticos

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, la enterocolitis necrotizante 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 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 complementación probiótica y prebiótica en la infancia.

La gran diversidad en el diseño de los estudios realizados justifica la gran variabilidad en los resultados de eficacia. De hecho, la mayoría de metaanálisis sobre estos estudios concluye que hay insuficientes trabajos de tratamiento con probióticos específicos en grupos definidos de pacientes para poder establecer guías definitivas de tratamiento. Hay que considerar que los diferentes probióticos emplean distintas estrategias de acción y que no todas las cepas probióticas presentan la misma resistencia ni capacidad 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 infecciosa

La mayor evidencia sobre la eficacia de los probióticos 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 patógenos. Las distintas revisiones sistemáticas realizadas sobre los estudios publicados 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 de los probióticos es más significativo en las diarreas producidas por rotavirus, aunque también existen beneficios en las causadas por otros virus. No se ha podido demostrar su eficacia en las producidas por gérmenes invasivos, aunque un trabajo reciente con *S. boulardii* ha mostrado una mayor efectividad frente al metronidazol en el tratamiento de la diarrea por ameba. Hay evidencia muy limitada sobre su eficacia en el tratamiento de la diarrea persistente en niños. 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 administración. Basándose en los datos anteriores, varias de las guías o recomendaciones vigentes de tratamiento de la gastroenteritis aguda, contemplan el empleo de probióticos de eficacia comprobada y a dosis adecuadas.

Hasta el momento son muy escasos los estudios que concluyen que el uso de probióticos reduce de forma significativa la incidencia de diarrea adquirida en la comunidad. *Lactobacillus (rhamnosus, GG, reuteri y casei)* han mostrado beneficio en la prevención de diarrea por rotavirus en guarderías, necesitando tratar a 7 niños para prevenir 1 caso. En niños hospitalizados, comparando la administración de *Lactobacillus rhamnosus GG* con placebo, el probiótico puede disminuir la incidencia global de diarrea asociada a cuidados sanitarios, incluida la diarrea por rotavirus.

Diarrea asociada a antibióticos

Los estudios realizados, principalmente hechos en adultos, han podido demostrar que la ingesta de probió-

ticos en combinación con antibióticos reduce el riesgo de diarrea asociada a los mismos. Sin embargo, 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 diarrea en pacientes con antibioterapia. Su administración debe realizarse al principio del tratamiento y no cuando se ha desencadenado el cuadro donde ya no son útiles.

Enfermedad inflamatoria intestinal

El empleo de probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal es, desde el punto de vista fisiopatológico, una buena alternativa terapéutica. Sin embargo, aunque los datos de los estudios realizados sugieren que tendrían un impacto favorable, sería deseable poder realizar más ensayos controlados y con mayor número de pacientes para poder aplicar en la práctica los efectos beneficiosos que tienen sobre la flora intestinal y que repercutirían positivamente en la enfermedad. Algunos preparados de probióticos se han mostrado eficaces en la colitis ulcerosa y en la reservoritis (sobre todo la mezcla VSL3).

Síndrome del intestino irritable

Aunque se desconoce la fisiopatología de este tipo de dolor abdominal funcional, 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 bacteriano. Un meta-análisis de 3 ensayos clínicos en niños sugiere una moderada mejoría con *Lactobacillus GG*.

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, disminuyen 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.

Dolor abdominal

Los principios del tratamiento con probióticos de basan 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 realizados hasta la fecha, tanto desde el punto de vista metodológico como en las cepas empleadas o sus dosis. Se ha analizado el efecto de *Lactobacillus GG* en varios ensayos y, si bien se han encontrado resultados esperanzadores, parece que son necesarios más estudios para ver la eficacia de los probióticos en el dolor abdominal en la infancia.

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 en la edad pediátrica. Parecen tener un efecto positivo aunque poco importante en el número de deposiciones semanales, pero la mayoría de los estudios se han realizado en adultos.

El empleo de prebióticos (fibra dietética soluble) aumenta la capacidad de retención de agua de las heces y estimula el crecimiento de las bifidobacterias probióticas, aumentando la media de deposiciones y disminuyendo su consistencia. La inulina y los FOG poseen efectos laxantes dosis-dependientes que se atribuyen al aumento de la biomasa microbiana como resultado de su fermentación en el colon a diferencia de la fibra alimentaria insoluble que aumenta la masa fecal al favorecer la retención de agua.

Cólico infantil

Su empleo se basa en la existencia de una microbiota colónica anormal en los lactantes con cólicos. Su mecanismo de acción se basa en mejorar la motilidad intestinal y ejercer efectos directos en la vía nerviosa del dolor visceral. Se ha estudiado la cepa de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, administrada en forma liofilizada a una dosis de 10^8 ufc/día en suspensión, 30 minutos antes de la primera toma del día. La tasa de respuesta (disminución del tiempo de llanto) fue significativamente mayor en los lactantes tratados con *L. reuteri* frente al placebo. Su uso, en combinación con otras medidas terapéuticas, tiene la finalidad de conseguir un plan de tratamiento individualizado efectivo y seguro.

Infección por Helicobacter pylori

Se han observado en pacientes pediátricos menos efectos secundarios y mejor tolerancia a la triple terapia, con la adición de prebióticos al tratamiento antibiótico.

Actuaría por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, produciendo sustancias antimicrobianas, compitiendo por la adhesión a la célula intestinal y proporcionando una barrera mucosa. 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.

Enterocolitis necrotizante

El uso de suplementos enterales de probióticos puede reducir la incidencia de ECN, el riesgo de ECN severa (estadio 2 ó más) y la mortalidad en prematuros. La seguridad y eficacia de estos suplementos necesita mayor evaluación para neonatos < 1.000 g de PRN. Dado el riesgo potencial de la administración de bacterias vivas en grandes dosis en neonatos inmunológicamente inmaduros, generalmente afectados de otras enfermedades, se hace necesaria la realización de más estudios controlados y multicéntricos 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. Por ello, algunos autores advierten ser más cautelosos en la introducción de probióticos en prematuros de manera rutinaria hasta determinar mejor la seguridad, calidad, dosis y duración óptimas de tratamiento, comparación con leche materna exclusiva y evaluar los efectos a largo plazo.

Intolerancia a la lactosa

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

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

Obesidad

La modulación de la microbiota intestinal constituye un objetivo fundamental en la búsqueda de nuevos tratamien-

tos preventivos de la obesidad y la investigación en esta área sigue en la actualidad. 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 para prevenirlas.

Malnutrición

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 malnutrición. Se espera que en un futuro surjan más estudios para definir el rol de los probióticos en situaciones nutricionales deficitarias.

Fibrosis quística

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 patogénesis de esta enfermedad, por lo que es necesaria mayor investigación y tomar estos datos como preliminares.

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. Los estudios disponibles con suplementación de probióticos a niños de riesgo atópico frente a placebo para modificar el desarrollo precoz de su microbiota intestinal, no han observado una mejoría clara del eczema, por lo que es necesario confirmar este beneficio en niños con riesgo atópico en los primeros 6 meses de vida.

Alergia alimentaria

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.

Suplementación de fórmulas lácteas infantiles

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*).

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 inmunodeficiencias.

Referencias

- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Nov 10;(11): CD003048.
- Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 238-250.
- Ciorba MA. A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 960-968.
- ESPGHAN Working Group on Probiotics and Prebiotics, Szajewska H, Weizman Z, Abu-Zekkry M, Kekez AJ, Braegger CP, Kolacek S, et al. Inulin and fructo-oligosaccharides for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: report by the ESPGHAN Working Group on Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 828-829.
- 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: S168-171.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1959-1969.
- 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: 1079-1087.
- Thomas DW, Creer FR and Comité on Nutrition. Probiotics and prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217-1231.
- WGO. Probióticos y prebióticos. En: Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Octubre 2011. [www. Worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html](http://www.Worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).