

ITESO
Universidad Jesuita
de Guadalajara

DIPLOMADO EN NUTRICIÓN INFANTIL

“FUNCIONES DE LA MICROBIOTA EN LA ETAPA PEDIATRICA”

AUTORES:

DR. JUAN FRANCISCO LÓPEZ MARTÍNEZ
L.N. RICARDO DAMIAN DELGADO AHUMADA

ASESORA: DRA. CLÍO CHÁVEZ PALENCIA

FECHA DE ELABORACIÓN: SEPTIEMBRE 2016-MARZO 2017

INTRODUCCIÓN

Hay una cantidad de microorganismos que colonizan y forman comunidades en el cuerpo humano. Estos microorganismos se encuentran en diversos sitios o nichos del cuerpo, como la piel, boca, ojos, vías respiratorias, intestino, vías urinarias y vagina. Todas las comunidades del cuerpo reciben el nombre de microbioma (Uzcategui, 2016).

En el organismo humano se aloja una comunidad microbiana diversa y dinámica, situada mayoritariamente en la región distal del intestino grueso. Esta microbiota intestinal y el individuo han establecido, a lo largo de su evolución conjunta, una asociación simbiótica que les ha permitido alcanzar una estabilidad funcional (Rodríguez, 2013).

La microbiota intestinal desarrolla una intensa actividad metabólica que le permite mantener una relación de simbiosis o comensalismo con el huésped (Sanz, 2004).

La diferenciación de la composición de la microbiota intestinal y de su funcionalidad parece estar asociada a la dieta. Además, el sistema inmunitario posee una función significativa en modular la microbiota intestinal, tanto para proteger contra microorganismos patógenos, como para preservar la relación simbiótica entre hospedador y microbiota (Rodríguez, 2013).

La actividad bioquímica microbiana actúa colectivamente como un órgano, interviniendo en la mejoría de la biodisponibilidad de nutrientes y la degradación de compuestos de la dieta no digerible; el aporte de nuevos nutrientes, y la eliminación de compuestos perjudiciales y no nutritivos. Estas funciones metabólicas tienen una gran repercusión en el estado nutricional y de salud del hombre; no obstante, dependen de la composición de la flora y de sus complejas interacciones con la dieta y el individuo (Sanz, 2004).

CONTENIDO

La administración de bacterias seleccionadas (probióticos) y compuestos no digeribles que favorecen el desarrollo de la flora deseable (prebióticos), en forma de alimentos (por ejemplo, leches fermentadas) o suplementos alimentarios constituyen estrategias idóneas para modular la composición de la flora y potenciar sus efectos metabólicos beneficiosos, de los cuales puede citarse la mejoría de la absorción de minerales y su aporte, la mejoría de los síntomas de la intolerancia a la lactosa y la generación de péptidos antihipertensores (Sanz, 2004; Guillermo Álvarez-Calatayud, 2013).

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 (Álvarez-Calatayud, 2013).

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 (Álvarez-Calatayud, 2013).

Los probióticos se emplean 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. (Álvarez-Calatayud, 2013) (Sanz, 2004)

Tabla 1. Cepas e indicaciones con evidencia de Grado 1a y 1b. Recuperado de: Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: probióticos y prebióticos. Octubre 2011

INDICACION	CEPAS
Tratamiento de diarrea infecciosa aguda	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i>
Prevención de 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 necrozante	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. infantis</i>
Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa)	VSL #3

MICROBIOTA INTESTINAL

La mucosa del tracto gastrointestinal es la segunda superficie más extensa del organismo y constituye la principal zona de contacto y defensa frente a agentes externos como bacterias, virus, toxinas y alérgenos. La flora o microbiota que la coloniza constituye un complejo ecosistema integrado por más de 400 especies bacterianas, que coexisten en equilibrio dinámico con el huésped. La densidad microbiana en las zonas proximal y media del intestino delgado es relativamente baja, pero aumenta en gran medida en la parte distal de éste (10⁸ bacterias/ mL) y en el colon (10¹¹-10¹² bacterias/g). El número de bacterias alcanza valores diez veces superiores al de células del organismo, lo que constituye colectivamente un órgano activo, cuyo metabolismo influye de forma decisiva en el mantenimiento de la homeostasis del individuo (Sanz, 2004; Uzcategui, 2016).

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 (Requena, 2013).

La microbiota intestinal humana está dominada por miembros de 4 divisiones o filos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y, en menor extensión, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*. El estudio del metagenoma humano ha establecido el agrupamiento de la microbiota intestinal humana en enterotipos característicos, representados por grupos microbiológicos dominantes, como los de *Bacteroides*, *Prevotella* o *Ruminococcus* en adultos, y *Bifidobacterium* en niños (Rodríguez, 2013).

La flora comienza a adquirirse después del nacimiento, y tanto la velocidad de colonización como el tipo de microorganismos tienen gran repercusión en el desarrollo del sistema inmune y en la predisposición a padecer ciertas enfermedades. Inicialmente, existe un predominio de microorganismos aerobios o anaerobios facultativos (*Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, etc.) que consumen el oxígeno y favorecen el establecimiento posterior de una flora integrada en mayor medida por bacterias anaerobias estrictas (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, etc.). La flora intestinal beneficiosa, representada principalmente por los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, contribuye de forma significativa al estado de salud del huésped, por sus funciones: metabólicas, interviniendo en la asimilación de nutrientes de la dieta y glicanos endógenos; protectoras, contribuyendo al efecto barrera y al desplazamiento de microorganismos patógenos; y tróficas, interviniendo en la modulación del sistema inmune y en el desarrollo y la proliferación celular (Sanz, 2004).

Funciones metabólicas de la flora intestinal y sus efectos sobre nutrición y salud

El metabolismo de la microbiota intestinal representa una parte importante de toda la actividad bioquímica que se desarrolla en el organismo y tiene una gran influencia en el estado nutritivo y de salud del individuo. Dichas funciones no sólo derivan de la acción directa de la microbiota sobre los componentes de la dieta, sino también de su capacidad para inducir genes del huésped implicados en el metabolismo de nutrientes. Las funciones metabólicas de la flora intestinal permiten: la generación de nutrientes asimilables a partir de compuestos complejos no digeribles en la parte superior del tracto gastrointestinal (por ejemplo, la mayoría de polisacáridos comestibles); la mejoría de la digestión y biodisponibilidad de nutrientes de la dieta (por ejemplo, la lactosa y los minerales) mediante el aporte de enzimas o la estimulación de las actividades endógenas relacionadas con su utilización; el aporte de nuevos nutrientes (vitaminas y minerales) mediante su síntesis o acumulación; y la reducción de compuestos perjudiciales o no

nutritivos (por ejemplo, el colesterol y los fitatos) por asimilación, degradación o inhibición de la síntesis endógena (figura 1) (Sanz, 2004).

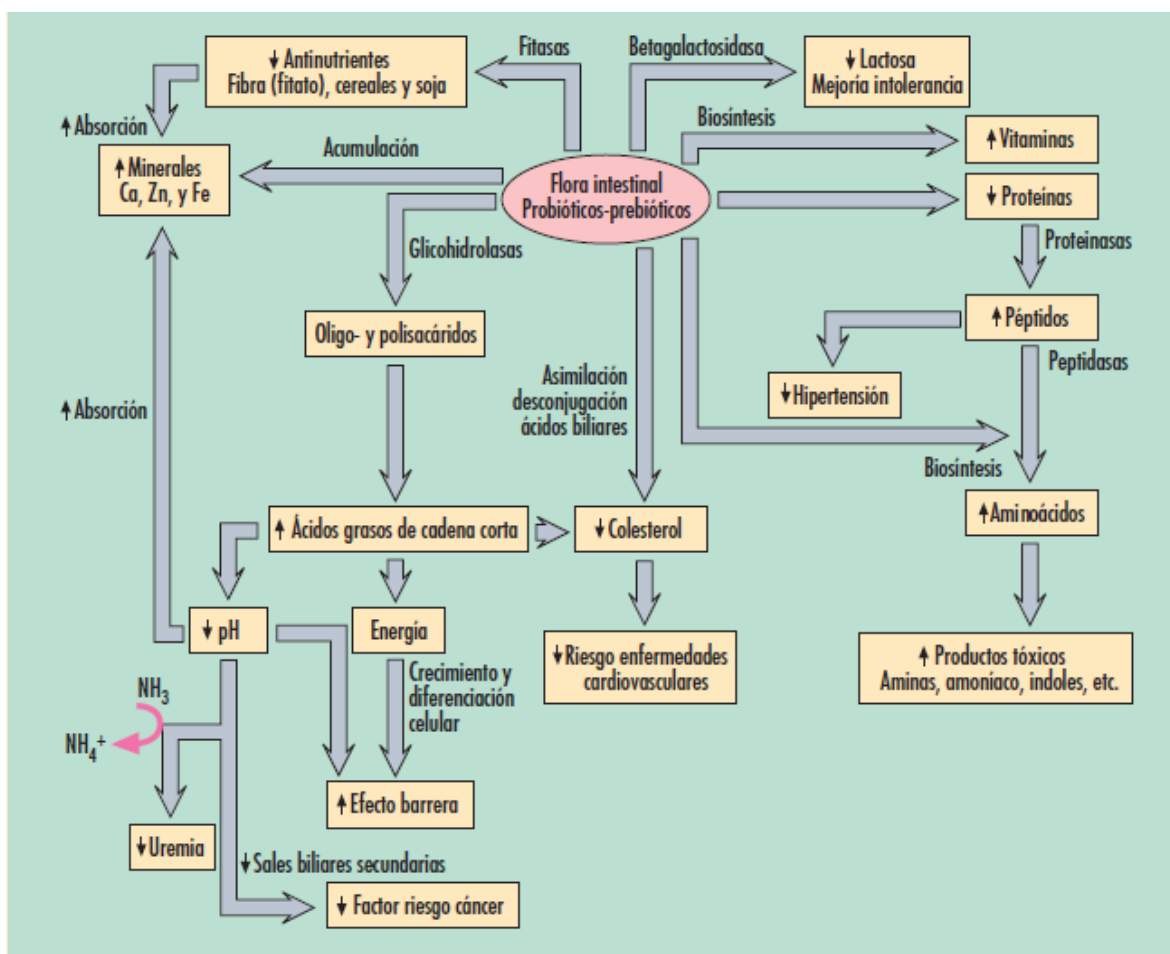


Figura 1.- Funciones de microbiota intestinal (Sanz, 2004)

Metabolismo de oligosacáridos y polisacáridos

Los componentes de la dieta que no son digeridos en la parte superior del tracto intestinal y los glicanos endógenos constituyen los principales nutrientes para la flora que reside en la parte distal del intestino delgado y en el colon. Entre éstos, los hidratos de carbono complejos (oligo- y polisacáridos) aportados por la dieta constituyen el grupo de sustratos fermentables más abundantes. Los integrantes de la flora intestinal han desarrollado un complejo sistema de glicohidrolasas que les permiten utilizarlos, favoreciendo así su supervivencia, a la vez que generan energía metabólica para los enterocitos. Los principales productos de fermentación son ácidos grasos de cadena corta, principalmente propiónico, butírico y acético, que constituyen

entre el 83 y 95% del total. El ácido butírico es, en su mayor parte, metabolizado por el epitelio intestinal, aportándole entre un 60 y 70% de toda la energía necesaria. El propiónico es transportado hasta el hígado, y el acético pasa a la circulación periférica llegando al músculo esquelético y cardiaco. La mayor parte del conocimiento existente sobre los mecanismos de acción y efectos derivados del metabolismo de polisacáridos se ha obtenido con uno de los principales anaerobios intestinales: *Bacteroides thetaiotaomicron*. No obstante, el análisis del genoma de *Bifidobacterium longum* ha puesto de manifiesto la presencia de un número inesperadamente alto de proteínas implicadas en el metabolismo de polisacáridos y glicanos del huésped, indicativas de su adaptación a este nicho ecológico y de su estrecha interacción con el huésped.

Entre los principales productores, concretamente de ácido butírico, también se encuentran otros componentes de la flora intestinal como *Eubacterium halli*, *Clostridium* spp., *Faecalibacterium* spp. y *Roseburia* (Hamilton, 2017).

Los ácidos grasos de cadena corta generados desempeñan importantes funciones a nivel local (intestinal) y sistémico:

– *Función barrera o protectora*. La acidificación del medio debida a la actividad fermentativa inhibe el desarrollo y la colonización de patógenos, así como la producción de elementos tóxicos derivados de su metabolismo. Por otro lado, el ácido butírico constituye la principal fuente de energía para los colonocitos, estimulando la proliferación celular y regulando la apoptosis y la composición del *mucus*.

– *Modificación del metabolismo del nitrógeno*. La acidificación del medio también favorece la protonación del amoníaco a ion amonio, limitando su difusión a la sangre y aumentando su excreción fecal, lo que, finalmente, disminuye la uremia.

– *Absorción de minerales*. Los ácidos grasos de cadena corta favorecen la absorción de minerales clínicamente relevantes para el tratamiento y prevención de ciertas enfermedades como la osteoporosis y la anemia. Los efectos se producen como consecuencia de la reducción del pH luminal, que aumenta su solubilidad y favorece su absorción por difusión pasiva.

– *Metabolismo de lípidos y ácidos biliares*. El ácido propiónico disminuye la expresión de enzimas lipogénicas en el hígado, implicadas en la síntesis *de novo* de triglicéridos y ácidos grasos, y reduce los niveles de colesterol. El acético reduce los niveles séricos de ácidos grasos,

aunque aumenta los de colesterol. La flora intestinal beneficiosa puede contribuir a reducir la colesterolemia mediante su capacidad para modular el equilibrio y composición entre estos ácidos grasos de cadena corta (Zhang, 2015).

Metabolismo de proteínas y aporte de aminoácidos

La flora láctica, así como otros grupos integrantes de la flora intestinal (*Bacteroides*, *Clostridium*, etc), pueden contribuir a la hidrólisis de proteínas derivadas de la dieta y a la mejora de su biodisponibilidad a través de la generación de aminoácidos. Las bacterias lácticas han desarrollado un complejo sistema proteolítico que, durante la elaboración de derivados lácteos, actúa incrementando el valor nutritivo y funcional de los productos finales. Fruto de la actividad proteolítica, además de mejorar la biodisponibilidad de las caseínas, se pueden generar péptidos con actividad biológica, entre los que se han descrito péptidos inmunomoduladores e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), que están indicados para problemas de hipertensión (Pelxin, 2017).

La fermentación de los aminoácidos libres, llevada a cabo principalmente por la flora gramnegativa, genera productos tóxicos (amonio, aminos, tioles, sulfuro de hidrógeno, indoles, etc.) relacionados con coma hepático, síntomas neurológicos, citotoxicidad y cáncer de colon (Pelxin, 2017).

Metabolismo de lípidos

Entre los efectos de la flora intestinal sobre la salud, se cita su función en la reducción de los niveles séricos de colesterol. Los mecanismos de acción responsables de este efecto incluyen: la asimilación directa del colesterol, la interferencia con la expresión e las enzimas implicadas en la síntesis de lípidos y la desconjugación enzimática de los ácidos y sales biliares. Los integrantes de la flora intestinal pueden producir hidrolasas de sales biliares responsables de su desconjugación durante la circulación enterohepática. Ésta provoca la disrupción de las micelas de colesterol, su precipitación con las sales biliares desconjugadas y, finalmente, su eliminación en heces. A su vez, el colesterol sérico se reduce como consecuencia del aumento de su conversión en ácidos biliares, debido a una mayor excreción fecal de éstos o por disminución de su solubilidad y su absorción a lo largo del lumen intestinal (Álvarez-Calatayud, 2013).

Aporte de vitaminas y micronutrientes mediante biosíntesis o acumulación

Las vitaminas sintetizadas por la flora intestinal constituyen un posible aporte adicional para el huésped. De hecho, ratones desarrollados en ambientes libres de gérmenes requieren vitamina K y mayores aportes de ciertas vitaminas del grupo B para su correcto desarrollo. La síntesis de vitaminas se ha atribuido a diversos grupos de la flora intestinal (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium* y *Fusobacterium*), y también a bacterias lácticas utilizadas en fermentaciones alimentarias (*Propionibacterium* y *Lactobacillus*). En concreto, las vitaminas B6, B12, tiamina, ácido fólico y ácido nicotínico son sintetizadas, en cantidades importantes, por diversas especies del género *Bifidobacterium* de origen humano, especialmente las vitaminas B6, B12 y el ácido fólico. *B. bifidum* y *B. infantis* son buenos productores de estas tres vitaminas, mientras que *B. brevis* y *B. longum* sintetizan pequeñas cantidades, y *B. adolescentis* no sintetiza ninguna de ellas. La producción de vitaminas B2 y B6 por *B. longum* es excepcional. *B. brevis* y *B. infantis* se caracterizan por su elevado nivel de producción de ácido nicotínico y biotina, respectivamente (DiBaise, 2012).

Probióticos y prebióticos como moduladores del metabolismo de nutrientes

La manipulación de la composición de la microbiota intestinal a través de dieta constituye una alternativa idónea para fomentar las propiedades funcionales derivadas de aquella en beneficio del huésped, con fines preventivos y terapéuticos. Por ello, existe un creciente interés en el diseño de alimentos o suplementos funcionales que favorezcan el desarrollo de la flora deseable. Las estrategias desarrolladas se basan en la administración de cepas seleccionadas (probióticos), de ingredientes alimentarios no digeribles (prebióticos) que favorezcan el desarrollo específico de la flora deseable, y de simbióticos, definidos como combinaciones de probióticos y prebióticos (Kim, 2015)

Los probióticos se definen como suplementos dietéticos microbianos que, tras su ingestión en cantidades adecuadas, son capaces de ejercer un efecto beneficioso sobre el huésped, más allá de su inherente valor nutritivo; son mayoritariamente bacterias de origen intestinal. A los probióticos actualmente se les atribuye un gran número de acciones beneficiosas sobre la salud tales como reducción de las infecciones gastrointestinales y urogenitales, modulación de la respuesta inmune, regulación del tránsito intestinal (La Rosa H. D., 2014).

Se considera prebiótico todo ingrediente alimentario no digerible que estimula el crecimiento y/o la actividad de un número limitado de microorganismos residentes en el colon. Las sustancias mejor estudiadas como prebióticos son los oligosacáridos y glicoconjugados de la leche humana y los oligo- y polisacáridos de origen vegetal. Se ha demostrado que su administración puede modificar la composición de la flora y, en algunos casos, sus potenciales efectos beneficiosos en nutrición (Kim, 2015).

USOS CLINICOS DE PROBIÓTICOS EN PEDIATRIA

Lactancia y probióticos

La leche materna tiene un microbiota característico y hay dos teorías de cómo se forma: a) Una por contaminación con la piel alrededor de la glándula mamaria y con la cavidad oral del neonato y b) por migración entero-mamaria endógena (bacterias del intestino materno colonizan la glándula mamaria y pasan finalmente a la leche materna y así son transferidas al intestino de los niños que reciben lactancia materna y esto lleva a la formación del microbiota intestinal neonatal (Uzcategui, 2016).

Un aspecto que recientemente ha recibido atención es el origen de las bacterias detectadas en la leche materna. Donnet-Hughes y colaboradores demostraron en ratas que durante la lactancia se produce la migración de células dendríticas que contienen bacterias de origen colónico desde las placas de Peyer a los nódulos linfáticos mesentéricos, desde donde migrarían a la glándula mamaria a través de la circulación sanguínea y los vasos linfáticos (Brunser, 2013).

La lactancia materna constituye un importante factor en la modificación ulterior de la composición de la microbiota neonatal. Comúnmente se encuentran estafilococos, corynebacterias, lactobacilos, micrococos y bifidobacterias. Estas bacterias se localizan en el pezón y en los conductos lácteos por donde pasa la leche. (La Rosa, 2014).

La composición de esta microbiota varía dependiendo de la etapa y duración de la lactancia; por otra parte, la microbiota del calostro es diferente de aquella presente en la etapa de lactancia madura o de los meses finales del proceso. La microbiota de la leche materna depende también del estado nutricional de la madre y es menos diversa en las mujeres obesas. La evidencia existente indica que estas bacterias confieren beneficios en el manejo o la prevención de algunas enfermedades del tubo digestivo, de enfermedades con base inmunitaria y algunas alte-

raciones metabólicas (Brunser, 2013).

Estudios comparativos de microbiota intestinal entre niños alimentados con lactancia materna y con fórmulas artificiales, establecen que la leche humana es un potente inductor de maduración inmunológica, ya que provee probióticos de origen materno, capaces de modular la colonización bacteriana neonatal con efecto protector sobre las enfermedades gastrointestinales infecciosas (La Rosa, 2014).

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 patógenos; 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* (Álvarez-Calatayud, 2013; La Rosa, 2014).

En una revisión sistemática 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 (Álvarez-Calatayud, 2013; Khodayar-Pardo, 2014).

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. La asociación de amoxicilina - ácido clavulánico la causa más frecuente. 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 DAA. Su administración debe realizarse al principio del tratamiento y no cuando se ha desencadenado el cuadro. La revisión Cochrane de Johnston 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 (Álvarez-Calatayud, 2013; La Rosa, 2014; Kovacic, 2015).

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 enfermedad. 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. Existen dos ensayos clínicos publicados sobre la colitis ulcerosa 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 mantenimiento. 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 colitis ulcerosa 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 (La Rosa, 2014).

Las recomendaciones de la Guía Mundial sobre probióticos y prebióticos de la OMS de octubre de 2016, 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 colitis ulcerosa 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 (Álvarez-Calatayud, 2013).

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. 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. Las revisiones más recientes 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 borborigmos) de forma significativa (Álvarez-Calatayud, 2013).

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. 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 abdominal; 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 dolor; 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 tiempo (Shilpa, 2015).

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. Tienen un efecto positivo en el número de deposiciones semanales. 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 fecal

(Shilpa, 2015) (Álvarez-Calatayud, 2013). 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 defecatorio. 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 (De Meij, 2016).

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 tratamiento; 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 estudios (Brunser, 2013).

Infección 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.

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 patógena (Kovacic, 2015).

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 tratamiento (Shilpa, 2015) (Kovacic, 2015). 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 probióticos. 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 (Riechmann, 2013).

Enterocolitis necrotizante

Los pretérminos en las UCI neonatales desarrollan una microbiota colónica muy diferente a la de los recién nacidos sanos, 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. 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 (La Rosa, 2014).

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 intestinal (Brunser, 2013).

Los pacientes que reciben suplementos con probióticos tardan menos tiempo en alcanzar la nutrición enteral completa. La suplementación con probióticos en RNPT (< 34 SDG) y < 1.500, disminuye la incidencia de NEC establecida alrededor de un 30%: RR: 0.35; IC 95%: p< 0,00001) NNT: 25 (IC 95% 17-34). La mayoría de los estudios utilizan combinación de cepas (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) por la mayor colonización y sinergismo (Kim, 2015).

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. 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 (La Rosa, 2014).

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) combinados con probióticos y distintos péptidos del gluten. Otras líneas de investigación intentan la detoxificación del gluten previa a la ingesta con la fermentación de harinas (Álvarez-Calatayud, 2013).

Los probióticos más estudiados en la enfermedad celíaca son: *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *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. Se ha observado que *B. longum* reduce in vitro la toxicidad y el potencial efecto inmunogénico de las gliadinas sobre células del epitelio intestinal. 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 de estos pacientes, en un futuro la administración de bifidobacterias pueda producir efectos beneficiosos, aunque para ello son necesarios más estudios (La Rosa H. D., 2014; Sanz, 2004).

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 (Basain Valdés, 2015).

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 (DiBaise, 2012)

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 hallazgos. 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 (Flint, 2012).

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 atopia, 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 GG90* (Vizcaino Ricnia, 2016).

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 (Vizcaino Ricnia, 2016).

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 (Vizcaino Ricnia, 2016).

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 (La Rosa, 2014).

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 (Brunser, 2013).

CONCLUSIONES

La actividad metabólica de la flora intestinal desempeña importantes funciones en la síntesis, digestión y absorción de nutrimentos en la eliminación de tóxicos o agentes no nutritivos de la dieta. El metabolismo de nutrimentos es esencial en el proceso de colonización y establecimiento de la flora intestinal que, a su vez, provoca la expresión de genes intestinales que facilitan el establecimiento de una relación de simbiosis. La composición de la dieta y, especialmente, la presencia de residuos dietéticos fermentables por la flora colónica también ejercen una importante influencia en la ecología intestinal.

Las evidencias sobre los efectos beneficiosos de los probióticos y prebióticos sobre la salud son cada vez más sólidas; sin embargo, existe escasa información sobre sus aspectos nutritivo-funcionales y sus mecanismos de acción, debido a las complejas interacciones de las que dependen.

La mejora de las técnicas de análisis de los cambios en la composición de la flora, la secuenciación del genoma de los componentes de la microbiota intestinal, y el desarrollo de técnicas para monitorizar la expresión génica *in vivo* permitirán conocer las interrelaciones entre la flora, la dieta y el huésped. Todo ello contribuirá al diseño de suplementos dietéticos con funciones definidas, así como al descubrimiento de nuevas propiedades metabólicas que puedan redundar en mejoras de nuestra calidad de vida.

Bibliografía

- Álvarez-Calatayud, J. P.-M. (2013). Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. *Nutricion Hospitalaria*, 564-574).
- Barbara Ixchel Estrada-Velasco, M. C.-M. (2015). La obesidad infantil como consecuencia de la interacción entre firmicutes. *Nutricion Hospitalaria*, 1074-1081.
- Basain Valdés, J. M. (2015). Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. *MEDISAN*, 1536-1546.
- Brunser, O. (2013). El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana. *REVISTA CHILENA DE NUTRICION*, 283-289.
- Brunser, O. T. (2013). Las posibilidades del empleo de lactobacilos en la gastroenterología y la nutrición humana. *Revista chilena de nutricion*, 290-302.
- de Meij TGJ, d. G. (2016). Characterization of gut microbiota in children with chronic functional constipation. *PLoS One*, doi:10.1371/journal.
- DiBaise, J. F. (2012). Impact of the gut microbiota on the development of obesity: current concepts. *Am J Gastroenterol Suppl*, 22-27.
- Flint, H. J. (2012). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* , 577-589.
- Hamilton, K. R. (2017). Prebiotic milk oligosaccharides prevent development of obese phenotype, impairment of gut permeability and microbial dysbiosis in high-fat fed mice. *Am J of Physiology*, 50-62.

- Khodayar-Pardo, P. M.-P.-C. (2014). Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *Journal of Perinatology* , 599-605.
- Kim, C. A. (2015). Nutrition and the microbiome 2015. *Pediatric Research*, 113-120.
- Kovacic, K. (2015). Current concepts in functional gastrointestinal. *Gastroenterology and nutrition*, 619–624.
- La Rosa, H. D. (2014). La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema. *Revista Cubana de Pediatría.*, 502-513.
- La Rosa, H. D. (2014). La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. *Revista Cubana de Pediatría*, 502-513.
- Pelxin, F. P. (2017). Moderate dietary protein restriction alters the composition of gut microbiota and improves ileal barrier function in adult pig model. *scientific reports*, 1-12.
- Requena, e. a. (2013). Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana. Empleo de prebióticos y probióticos. *Alim Nutri Salud*, 25-30.
- Riechmann, R. E. (2013). Empleo de probióticos y prebióticos en pediatría. *Nutricion Hospitalaria*, 42-45.
- Rodríguez, S. O. (2013). ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal? *NUTRICION HOSPITALARIA*, 3-12.
- Sanz, M. C. (2004). Funciones metabólicas y nutritivas. *Acta Pediatr Esp*, 520-526.
- Shilpa, K. A. (2015). Microbiome: Paediatricians' perspective. *INDIAN J MED RES.*, 515-524.
- Uzcategui, O. (2016). Microbioma humano. *Rev Obstret Ginecol Venez*, 1-3.

Vizcaino Ricnia, M.-T. C. (2016). Usos clinicos de los probioticos. *Archivos Venezolanos de Puericultura y pediatria*, 29-40.

Zhang, C. Y. (2015). Dietary modulation of gut microbiota contributes to alleviation of both genetic and simple obesity in children. *EBioMedicine*, 894-968.