

# Probióticos, prebióticos y simbióticos. Definición, funciones y aplicación clínica en pediatría

A. Barrio Merino

Fundación Hospital Alcorcón, Unidad de Pediatría.

Servicio Madrileño de Salud. Alcorcón. Madrid.

---

Rev Pediatr Aten Primaria. 2006;8 Supl 1:S99-118

Alfonso Barrio Merino, abarrio@fhacorcon.es

## Resumen

*En las últimas décadas se ha producido un cambio sustancial en la actitud frente a la alimentación. Los consumidores son conscientes de la influencia de la dieta en la modulación del riesgo de desarrollo de enfermedades y de la relación entre dieta y calidad de vida.*

*Las autoridades administrativas conocen y apoyan el beneficio, en términos de salud pública, derivado del consumo de ciertos alimentos. Por último, estas mismas autoridades están evaluando el ahorro económico derivado del apoyo a estas medidas en un contexto de prevención de la enfermedad.*

*Cada día se conocen mejor las bases científicas que sustentan el consumo de algunos alimentos considerados de manera empírica como saludables, que han formado parte de la dieta habitual de algunas poblaciones durante siglos.*

*Esta revisión pretende, en primer lugar, aclarar la terminología relativa a estos alimentos; palabras como "probióticos" o "alimentos funcionales" son de uso común no sólo en medios de comunicación especializados en nutrición, sino en revistas y diarios de difusión de masas, por lo que ya forman parte del vocabulario general. En segundo lugar, se exponen las funciones fisiológicas de estos alimentos, paso previo necesario para entender mejor su posible contribución en la prevención y el tratamiento de una enfermedad. Posteriormente se destacan los artículos científicos que han evaluado la repercusión clínica del uso de estos alimentos, resaltando especialmente aquellas revisiones sistemáticas cuyas conclusiones serán de mayor relevancia que las obtenidas por trabajos aislados. Por último, se recogen las conclusiones y recomendaciones de las sociedades científicas de mayor influencia en nuestro entorno, como garante en el que apoyarnos a la hora tomar una decisión o recomendar el uso de un producto.*

**Palabras clave:** Alimentación, Alimentos funcionales, Nutrición, Prebióticos, Probióticos.

## Abstract

*A substantial change in the attitude against alimentation has emerged lately. Consumers are aware of the influence of diet on modulating the risk of disease development as well as of the relationship between diet and quality of life.*

*Administration authorities know and approve the benefit derived from the consumption of certain foods, in terms of public health. Finally, these same authorities are currently evaluating the economic benefit derived from the support of such recommendations concerning the prevention of diseases.*

*Scientific bases supporting the intake of some foods considered empirically as healthy being part since centuries of the usual diet of different populations are every day better known.*

*The aim of this review is, firstly, to clarify the terminology related with those foods; thus, terms as "probiotics" or "functional food" are commonly used not only by some media specialized on nutrition, but also in newspapers and journals of the mass media, so these terms belong today to general vocabulary. Secondly, the physiological functions of those foods are exposed, as a necessary first step in order to better understand its theoretical contribution to illnesses prevention and treatment. Later, those scientific reports evaluating the clinical repercussion of using these foods are outstood, with special emphasis on the systematic reviews whose conclusions are more relevant than those from isolated reports. Finally, the conclusions and recommendations of the most influent scientific societies of Europe are presented, as a reference in order to make a decision or to recommend the employment of a product.*

**Key words:** Food, Functional food, Nutrition, Prebiotics, Probiotics.

## Definiciones

**Alimentos funcionales:** alimentos que proporcionan, a quien los consume, un beneficio fisiológico adicional al puramente nutricional, de manera relevante para el bienestar y la salud o para la reducción del riesgo de desarrollo

de una enfermedad. El principio bioactivo debe ir mezclado con el alimento, manteniendo la apariencia normal, y demostrar su efecto cuando se consume en cantidades habituales<sup>1,2</sup>. Por ejemplo, tomates con alto contenido en licopenes.

**Tabla I.** Definiciones y ejemplos de alimentos funcionales y nutraceuticos

### Alimentos funcionales

- Apariencia similar a un alimento convencional, es consumido como parte de la dieta habitual y tiene efectos fisiológicos beneficiosos demostrados más allá de la función nutritiva básica, como la disminución del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas.
- Es una bebida o un alimento que imparte un beneficio fisiológico que aumenta la salud, ayuda a prevenir una enfermedad o mejora el estado físico o mental a través de la adición de un ingrediente funcional, modificación en el procesado o biotecnología.

Ejemplos: huevos enriquecidos en ácidos grasos omega-3.

### Nutraceuticos

- Producto aislado o purificado de alimentos que es generalmente aportado en forma de medicina, no asociado con la comida. Tiene un beneficio fisiológico o proporciona beneficio contra una enfermedad crónica.

Ejemplo: cápsulas que contienen bioflavonoides.

Tomado de Peter J. Jones<sup>1</sup>.

Entre los alimentos funcionales se consideran: fibra vegetal, proteína de soja, ácidos grasos de pescado, probióticos, prebióticos, esteroides y estanoles de plantas (tabla I).

**Productos nutracéuticos:** el componente bioactivo es independiente de la matriz alimentaria, ingerido habitualmente en forma de cápsulas, ampollas, pastillas... Por ejemplo, cápsulas de bioflavonoides o de ácido gammalinoleico.

**Productos de salud natural:** compuestos usados durante largo tiempo y que actualmente se consideran dentro de la categoría de alimentos-medicamentos. Por ejemplo, algunas hierbas de té.

**Probióticos:** preparaciones de microbios vivos o componentes celulares microbianos con un efecto beneficioso pa-

ra la salud y el bienestar del huésped<sup>3</sup> (tablas II y III).

**Prebióticos:** componentes no digeribles de los alimentos que benefician a quien los consume, estimulando el crecimiento selectivo y la actividad de una bacteria en el colon, o de un número limitado de ellas, mejorando así la salud del huésped<sup>4</sup>.

**Simbióticos:** mezclas de probióticos y prebióticos que benefician al huésped mejorando la supervivencia e implantación de microbios vivos procedentes de la dieta en el tracto gastrointestinal<sup>4</sup>.

### Funciones fisiológicas de los probióticos y prebióticos

El concepto de la microflora del intestino grueso como "basura o desecho"

**Tabla II.** Definición y ejemplos de probióticos y prebióticos

<p><b>Probióticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Un suplemento alimentario microbiano vivo que afecta al huésped animal de manera beneficiosa, mejorando su balance microbiano intestinal.</li><li>• Preparación microbiana que contiene células vivas y/o muertas, incluyendo sus metabolitos, con la finalidad de mejorar el balance microbiano o enzimático de la superficie mucosa o estimular los mecanismos inmunológicos.</li></ul> <p>Ejemplo: yogur, kefir, vegetales fermentados, koumiss...</p>
<p><b>Prebióticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ingrediente alimentario indigerible que afecta beneficiosamente al huésped a través de la estimulación selectiva del crecimiento o actividad, o ambos, de una bacteria o un número limitado de bacterias en el colon, mejorando así la salud del huésped.</li></ul> <p>Ejemplos: oligosacáridos de soja, galactooligosacáridos, inulina, lactulosa, sorbitol, xilitol, isomaltoligosacáridos...</p>
<p>Tomado de Peter J. Jones<sup>1</sup>.</p>

ha evolucionado radicalmente hacia una visión más dinámica que considera el conjunto de estos microorganismos como "un órgano" esencial en el mantenimiento de la salud del huésped. La colonización bacteriana del intestino comienza tras el nacimiento y no alcanza un patrón de adulto hasta los 2 años de edad. El tipo de flora residente va a depender de factores genéticos, y especialmente de factores ambientales como la flora bacteriana materna, el tipo de parto y la alimentación. Así, en el niño lactado al pecho predominan las bacterias del género *Bifidobacterium* (*B. infantis*, *B. longum* y *B. breve*) y *Lactoba-*

*cillus* (*L. acidophilus*, *L. gasseri* y *L. johnsonii*), en tanto que en el niño alimentado con fórmula predominan las bacterias del género *Bacterioides* y *Enterobacterias*<sup>6</sup>.

Se han descrito más de 500 especies bacterianas en el colon, entre las cuales predominan unos 10-20 géneros, entre ellos *Bacterioides*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Escherichia* y *Veillonella*. Para dar una idea de la complejidad de la flora saprofita del colon y de sus numerosos procesos metabólicos basta destacar que en conjunto la flora contie-

**Tabla III.** Evolución histórica de la definición de probióticos

Bacterias específicas de la fermentación del yogur que mejoran el balance microbiano intestinal.	Metchnikoff (1907)
Sustancias excretadas por un protozoo para estimular el crecimiento de otro.	Lilly y Stillwell (1965)
Sustancias que tienen efecto beneficioso en animales por su contribución al balance de la flora intestinal.	Parker (1974)
Alimentos suplementados con microbios vivos que benefician al huésped animal a través de la mejora del balance microbiano intestinal.	Fuller (1989)
Cultivos únicos o mixtos de microbios vivos que, aplicados a humanos, afectan beneficiosamente al huésped a través de la mejoría de la flora microbiana indígena intestinal.	Huis in't Veld and Havenaar (1991)
Ingredientes alimentarios microbianos vivos que son beneficiosos para la salud (eficacia y seguridad científicamente documentada).	Salminen (1998)
Preparaciones celulares microbianas vivas o componentes celulares que tienen un efecto beneficioso en la salud humana.	Salminen (1999)
Microbios vivos o inactivados que tienen efectos documentados en la reducción del riesgo de enfermar o como tratamiento coadyuvante.	Isolauri (2002)
Tomado de Isolauri E, Salminen S. Probiotics. In: Walker, Goulet, Kleinman, Sherman, Shneider, Sanderson, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management. 4 edition. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2004. p. 2052-2059.	

ne 300.000 genes, comparados con los 65.000 del huésped, o que el peso del total de bacterias en el colon de un adulto es de 1-2 kg.

Respecto de las funciones de la flora, puede afirmarse que las bacterias existentes en el colon proporcionan una interacción balanceada entre el lumen y la superficie epitelial, generan compuestos con capacidad antibiótica que suprimen el desarrollo de especies bacterianas potencialmente patógenas, compiten con patógenos por la adherencia a los receptores de superficie de la mucosa intestinal, secretan vitaminas solubles y otros inmunomoduladores y procesan antígenos alimentarios para su presentación al tejido linfático intestinal. Disminuyen los niveles plasmáticos de colesterol tras la producción de ácidos grasos de cadena corta derivados de la fermentación de carbohidratos indigeribles (acético, propiónico y butírico). El ácido acético disminuye la concentración del colesterol circulante a través de varios mecanismos: inhibición de la síntesis hepática de colesterol, redistribución del colesterol desde el plasma al hígado y, por último, por desconjugación de sales biliares en el colon, con la consiguiente disminución de la absorción de éstas y su mayor excreción fecal, aumentando la síntesis de ácidos biliares de novo a par-

tir del colesterol. Protegen frente a enfermedades gastrointestinales: los probióticos promueven la función de barrera de defensa del intestino a través de la normalización de la permeabilidad intestinal, estimulando la síntesis de IgA secretora y la respuesta inflamatoria. Estudios adicionales han demostrado que los probióticos pueden disminuir la concentración fecal de enzimas, mutágenos y sales biliares secundarias potencialmente involucradas en la carcinogénesis de colon. El ácido propiónico favorece la neoglucogénesis y el ácido butírico es el combustible por excelencia de las células epiteliales del colon y promueve la proliferación de células colónicas normales, en tanto que inhibe la proliferación de células cancerosas.

Requisitos que debe cumplir una bacteria para ser considerada como probiótico<sup>7</sup> :

a) *In vitro*:

- a. Resistencia al ácido.
- b. Resistencia a las sales biliares.
- c. Adherencia a las células epiteliales intestinales en el cultivo.
- d. Unión al moco gastrointestinal.

b) *In vivo*:

- a. Competición con microbios patógenos.
- b. Actividad bactericida frente a patógenos.

c. Modificar el balance bacteriano del colon hacia una composición más favorable.

Los probióticos más estudiados son especies de *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*, también levadura (*Sacromices bou-lardii* o *cerevisae*) o incluso algunas cepas de *Escherichia coli* y *Streptococci*.

Al colon llegan nutrientes que han resistido la acción de las enzimas digestivas como proteínas complejas procedentes de la secreción pancreática y del recambio celular intestinal que son fermentadas por la flora comensal, y así sus componentes moleculares son absorbidos y reciclados. Pero, sin duda, la fuente principal de sustratos susceptibles de ser fermentados procede de los vegetales de la alimentación o, dicho de una manera simplificada, de la fibra dietética. Clásicamente la fibra se clasifica en tres categorías: soluble, como la pectina y varias gomas; insoluble, como la celulosa; y mixta, como el salvado. La característica más importante de todas ellas es que son resistentes a la hidrólisis por las enzimas digestivas, lo que las hace un sustrato ideal para sufrir fermentación por parte de las bacterias del tracto digestivo inferior. La fibra soluble constituye una fuente importante de fermentación bacteriana y de producción microbiana de nutrientes como vi-

taminas, antioxidantes y factores de crecimiento.

Sin embargo, los prebióticos no son sólo precursores de la fermentación, sino que presentan gran capacidad bioactiva *per se*. Así, la pectina es un gran antioxidante, presenta un destacado papel protector de la mucosa al formar pseudomucina y transporta y protege a la flora bacteriana desde la boca hasta el colon. La amilosa de maíz (un tipo de almidón resistente a la digestión) es capaz de transportar lactobacilos vivos a través de un medio rico en ácido y bilis aumentando así la supervivencia de las bacterias hasta el intestino.

Desgraciadamente la ingesta de prebióticos ha descendido notablemente a lo largo de la evolución. Nuestros ancestros del Paleolítico no sólo tomaban más cantidad de lactobacilos, sino que además ingerían unas 500 variedades de especies vegetales, lo que contribuía a una variedad de producción de simbióticos muy superior a la actual. Sea una mera coincidencia o no, parece existir un paralelismo inverso de manera que el descenso en el consumo de probióticos y prebióticos coincide con un aumento de los "estados inflamatorios", enfermedades alérgicas, obesidad, enfermedad coronaria y cáncer.

Recientemente, una conferencia de

consenso europea<sup>8</sup> destacó el papel beneficioso para la salud de la ingesta de oligosacáridos no digeribles procedentes de vegetales como la alcachofa, el ajo, la cebolla, la soja..., a través del efecto probiótico (aumento de la composición en la actividad metabólica de la microflora intestinal, aumento de la absorción de calcio y fósforo con un papel potencialmente preventivo de la osteoporosis, y estimulante de los movimientos intestinales. A su vez, llamó la atención acerca de los riesgos derivados de la disminución de su consumo, constatada en los ciudadanos europeos.

Para que un sustrato sea considerado prebiótico debe cumplir las siguientes condiciones<sup>9</sup>:

**a)** No debe ser hidrolizado ni absorbido en el estómago ni en el intestino.

**b)** Debe estimular el crecimiento de las bacterias comensales del colon de forma selectiva.

**c)** Debe alterar la microflora hacia una composición más saludable e inducir efectos beneficiosos en el huésped tanto a nivel luminal como sistémico.

### **Seguridad de los prebióticos**

A pesar de que la ingesta de bacilos vivos es casi tan antigua como el propio hombre y éstos tienen una larga historia en cuanto a su uso seguro, no están

exentos de riesgos potenciales que pueden ser agrupados en cuatro categorías<sup>7</sup>:

**a)** Posibilidad de infecciones sistémicas.

**b)** Alteración de la actividad metabólica.

**c)** Transferencia de genes.

**d)** Alteración en la inmunomodulación.

Respecto a los riesgos reseñados, no se han descrito casos de infección clínica tras la ingesta de lactobacilos; únicamente se han publicado casos excepcionales de infecciones fúngicas con el uso de *Sacharomyces boulardii*. En un estudio prospectivo realizado para valorar la seguridad de la administración de *Lactobacillus casei shirota* durante cinco días a 28 niños con una edad media de 2,5 años, ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos en un hospital de Londres (cuyo diagnóstico más frecuente fue la sepsis meningocócica), no se describió a ningún paciente colonizado por el lactobacilo (cultivo positivo en bacteriología de superficie y aspirado traqueal), ni infectado por éste (cultivo positivo de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo...) <sup>10</sup>.

En cuanto a la alteración de la actividad metabólica, por ejemplo excesiva desconjugación de sales biliares, o al

riesgo de transferencia genética, no se han descrito hasta la fecha datos con significación clínica. Los efectos sobre la inmunomodulación podrían ser importantes en situaciones clínicas concretas como pacientes con inmunodeficiencias y enfermos de patología autoinmune, pero una vez más muy pocos casos clínicamente relevantes han sido descritos como secundarios al uso de probióticos.

## **Efectos documentados a nivel molecular** (tabla IV)

---

### **1. Interferencia en la adhesión de patógenos a los receptores intestinales**

Se ha demostrado que algunos lactobacilos como *L. plantarum* se adhieren al mismo receptor que las bacterias Gramnegativas impidiendo de una manera competitiva la infección causada por estos patógenos<sup>11</sup>. En otras ocasiones, la defensa a la infección se debe al aumento de secreción de mucina MUC2 y MUC3 por las células caliciformes del intestino, como ocurre en un medio rico en *L. plantarum*, lo que impide la adhesión de *E. Coli* a la célula epitelial intestinal<sup>12</sup>. Cada día existen más pruebas de que los probióticos producen moléculas cytokine-like, bacterioquinas, capaces de inhibir el creci-

miento y la adherencia de los patógenos. Un último mecanismo sería la alteración del medio ambiente, a través de la disminución del pH, producción de radicales libres, ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno, etc.

### **2. Efecto sobre la función de los macrófagos**

El uso creciente de antibióticos conlleva paradójicamente un aumento en la susceptibilidad a las infecciones. Antibióticos como la mezlocilina alteran la función de los macrófagos. Esta alteración es reconstituida por el aporte de péptidos de bajo peso molecular obtenidos de la flora saprofita del tracto gastrointestinal. Otros estudios han demostrado que el suplemento de bacterias vivas, o no viables, o incluso de componentes de la pared bacteriana como peptidoglicanos estimula el reclutamiento y la función de los macrófagos<sup>13</sup>.

### **3. Eliminación de toxinas**

Diferentes *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* han demostrado in vitro e in vivo capacidad de unión y "secuestro" de una manera no covalente de potentes endotoxinas como aflatoxina B y endotoxina de *E. Coli*<sup>14</sup>.

En la experimentación animal se ha demostrado una disminución de la en-



dotoxemia en la enfermedad hepática por alcohol cuando se añade un suplemento alimentario de *Lactobacillus*.

### Efectos clínicos de los probióticos

En los últimos años se han publicado centenares de artículos científicos acerca de los efectos clínicos de los probióticos como arma preventiva o terapéutica. La posibilidad de extraer conclusiones válidas se ve dificultada por la diversidad de situaciones clínicas estudiadas, las múltiples cepas ensayadas, sea con un aporte bacteriano único o múltiple, la diferente duración del trata-

miento y el tipo de paciente en estudio<sup>15</sup> (tabla V).

### 1. Probióticos en la diarrea aguda en niños

En un gran estudio multicéntrico europeo<sup>16</sup> de niños con diarrea y edades comprendidas entre 1 mes y 3 años, se comparó el efecto de la suplementación con *Lactobacillus GG* a la solución de rehidratación (147 niños) frente a la solución de rehidratación más placebo (140 niños). Los resultados demostraron una menor duración de la diarrea, menor posibilidad de desarrollar diarrea

Tabla IV. Probióticos: efectos moleculares	
<b>General</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Producción de nutrientes y antioxidantes.</li><li>Producción de factores de crecimiento y de la coagulación.</li><li>Activación del tejido linfoide asociado a las mucosas.</li><li>Modulación de la respuesta de tipo T helper.</li><li>Promoción de acciones antioxidantes.</li><li>Control de microorganismos potencialmente patógenos.</li><li>Reducción de la producción de endotoxinas.</li><li>Reducción de mutagenicidad.</li></ul>
<b>Humoral</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Estimulación de la producción de IgA.</li><li>Inhibición de la producción de IgE.</li><li>Estimulación de la producción de óxido nítrico.</li><li>Modulación de la respuesta de citoquinas.</li></ul>
<b>Celular</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Estimulación de la función de macrófagos.</li><li>Estimulación de la actividad de células <i>natural killer</i>.</li><li>Promoción de crecimiento y regeneración.</li><li>Promoción de la apoptosis.</li></ul>
Tomado de Bengmark S <sup>9</sup> .	

prolongada y menor tasa de hospitalización en el grupo suplementado con *Lactobacillus GG* que en el grupo control, aunque el efecto clínico fue moderado y la diferencia se objetivó exclusivamente en los pacientes con enteritis viral, especialmente en el grupo infectado por rotavirus, y no en el grupo de niños con etiología bacteriana.

El impacto del tratamiento con probióticos en la diarrea aguda infantil fue analizado por Van Niel y cols<sup>17</sup>. Entre el

año 1996 y 2000 se publicaron 26 artículos originales que estudiaron el efecto del tratamiento con probióticos en niños con diarrea aguda. Tras seleccionar aquellos cuyo diseño cumplía los requisitos de ser aleatorio, controlado con placebo y doble ciego, llegaron a la conclusión de que el efecto clínico del tratamiento con lactobacilos disminuía la duración de la diarrea en 0,7 días y el número de deposiciones en 1,6 deposiciones menos en el segundo día de evo-

**Tabla V. Efectos clínicos de los probióticos**

<b>General</b>
Reducción de la incidencia y severidad de sepsis en UCI. Reducción de la incidencia y severidad de sepsis en cirugía mayor. Retraso en el comienzo de diabetes*. Reducción en la extensión del crecimiento del tumor y el número de metástasis*.
<b>Intestino</b>
Previenen o reducen la duración de la diarrea (rotavirus). Previenen o reducen las infecciones por <i>Clostridium difficile</i> . Inducen la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal. Previenen la recurrencia de las manifestaciones de la colitis ulcerosa. Reducen los síntomas de colon irritable. Reducen la incidencia de cáncer de colon*.
<b>Estómago</b>
Previenen o reducen la infección por <i>Helicobacter</i> *.
<b>Páncreas</b>
Previenen o reducen la sepsis en pancreatitis*.
<b>Hígado</b>
Reducen las manifestaciones clínicas, mortalidad y extensión del daño celular en la lesión hepática tóxica*.
<b>Piel</b>
Reduce las manifestaciones del eczema atópico en niños. Reduce <i>biofilm</i> .
Tomado de Bengmark S <sup>9</sup> . * Sólo disponibles estudios en animales.

lución de la enfermedad. Cuando se analizaron por separado los estudios realizados exclusivamente en países desarrollados, los resultados observados fueron ligeramente mejores.

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

Con el fin de valorar el efecto preventivo, se administró el mismo *Lactobacillus* o placebo a 204 niños peruanos malnutridos con edades entre 6 y 24 meses durante 15 meses<sup>18</sup>. El grupo tratado presentó menos episodios de diarrea durante el período de estudio, con una modesta significación estadística

exclusivamente para los niños alimentados con fórmula, pero no para los alimentados al pecho.

## 2. Enterocolitis necrotizante

Para estudiar el efecto protector frente a enterocolitis necrotizante (NEC) se administró 250 x 10<sup>6</sup> UFC de *L. acidophilus* y 250 x 10<sup>6</sup> UFC de *Bifidobacterium infantis* a 1.237 recién nacidos colombianos con riesgo de desarrollo de la enfermedad. Los resultados fueron comparados con los obtenidos en el año previo en el mismo servicio<sup>19</sup>. La incidencia de NEC se redujo en un tercio en los niños nacidos en el mismo centro y a la mitad en los trasladados desde otros servicios de neonatología, con clara significación estadística en ambas situaciones. Además, no se objetivaron complicaciones atribuidas al tratamiento con probióticos ni aun en los casos más severos (niños que padecían neumonía, sepsis o meningitis).

## 3. Diarrea asociada a antibióticos

Muchos de los niños que reciben antibióticos de amplio espectro experimentan diarrea, por lo que dado el gran número de niños que reciben tratamiento antibiótico cada año, el desarrollo de una estrategia preventiva podría ser de gran utilidad.

En un estudio realizado para comparar el efecto protector del *Lactobacillus GG* frente a placebo, en 202 niños que recibieron tratamiento antibiótico en el transcurso de infecciones no entéricas se observó una discreta significación estadística a favor del grupo tratado, en cuanto al número de episodios de diarrea, duración de ésta y número de deposiciones durante el proceso diarréico<sup>20</sup>.

En otro ensayo se valoró la incidencia de diarrea en el transcurso de infecciones respiratorias en niños que recibieron tratamiento antibiótico. Al grupo de estudio se le administró *Lactobacillus* durante el tratamiento antibiótico, y presentó una incidencia de diarrea del 5%. El grupo control, tratado con antibióticos y placebo, presentó una incidencia de diarrea del 16%, siendo esta diferencia claramente significativa<sup>21</sup>.

Tanto *Saccharomyces boulardii* como *Lactobacillus GG* han demostrado ser eficaces en la prevención y el tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos e incluso en la prevención de recaídas de diarrea por *Clostridium difficile* asociada a antibióticos, en estudios bien diseñados<sup>22,23</sup>. Recientemente se ha sugerido que el mecanismo de protección de la levadura *Sacharomyces bouladii* en la diarrea inducida por *Clostridium difficile* se debe a la digestión proteolítica de

las toxinas A y B de *Clostridium* por las proteasas secretadas por la levadura<sup>24</sup>.

#### 4. Diarrea del viajero

*Lactobacillus GG* y *Saccharomyces boulardii* han demostrado su eficacia en adultos americanos que visitaron países en vías de desarrollo, aunque con menores tasas de protección (47%) que el subsalicilato de bismuto (65%) u otros antibióticos (90%)<sup>25</sup>. No existen estudios similares en niños, por lo que en este momento no puede recomendarse el uso rutinario de probióticos para la prevención o el tratamiento de la diarrea del viajero.

#### 5. Síndrome de intestino irritable (colon irritable)

A pesar de los múltiples trabajos publicados desde 1975 con resultados aparentemente satisfactorios, sólo ocho son controlados, habiendo sido revisados de manera sistemática por Martín H. Floch recientemente<sup>26</sup>. Un total de 265 pacientes han sido incluidos y en seis de los ocho estudios los resultados de la intervención con probióticos han mostrado una mejoría clínica evidente, al menos en algún síntoma estudiado (dolor abdominal, características de las heces, flatulencia); en cinco de ellos se administró un sólo microorganismo y en los otros

tres se administraron múltiples bacterias. No obstante, el autor concluye que dado el escaso número de pacientes incluidos, su uso es controvertido y que se necesitan más estudios antes de hacer recomendaciones definitivas.

## 6. Probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal

Desde hace más de una década se sabe que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presentan una disminución de lactobacilos en la flora bacteriana intestinal, y que esto es así en la colitis ulcerosa activa, E. Crohn activa, *pouchitis* e incluso en la colitis experimental. Además, en animales libres de gérmenes se ha observado el desarrollo espontáneo de una colitis aguda y autolimitada.

Para estudiar el efecto del suplemento con probióticos en EII se desarrolló un "cocktail" de bacterias, denominado VSL#3, consistente en cuatro cepas de *Lactobacillus*, tres de *Bifidobacterium* más *Streptococcus salivarius*, y se administró a 20 pacientes con colitis ulcerosa durante un año<sup>27</sup>. El estudio no fue controlado con placebo, pero al final de éste se observó que 15 pacientes permanecían en remisión, cuatro pacientes presentaban actividad de la enfermedad y uno se había perdido.

Posteriormente, este mismo "cocktail" se administró de forma controlada a pacientes con *pouchitis*<sup>28</sup>. En el grupo control, 20 pacientes, todos presentaron recaída al cabo de nueve meses, frente a sólo tres de 20 en el grupo suplementado.

No obstante, a la vista de los resultados, en el momento actual no puede recomendarse el uso de probióticos como tratamiento de rutina de la enfermedad inflamatoria intestinal.

## 7. Infección por *Helicobacter pylori*

Experimentalmente se ha demostrado que el ácido láctico producido por *L. acidophilus* inhibe el crecimiento in vitro de *H. pylori*. Para comprobar este efecto en humanos se estudió a un grupo de 120 pacientes infectados por *H. pylori* a los que se administró triple terapia (rabeprazol-amoxicilina-claritromicina) durante una semana y de manera aleatoria se les administró placebo o un cultivo liofilizado e inactivado de *L. acidophilus*<sup>29</sup>. Se demostró una diferencia significativa en las tasas de erradicación a favor del grupo de ensayo (88% frente al 72%;  $P = 0,03$ ). Posteriormente, para estudiar el efecto de la suplementación con lactobacilos vivos se diseñó un trabajo similar al descrito en el que no se encontraron diferencias signifi-

ficativas en las tasas de erradicación, y únicamente se pudo demostrar una mejor tolerancia al tratamiento con menos efectos secundarios<sup>30</sup>.

Sykora y cols<sup>31</sup> publicaron recientemente los resultados de un estudio realizado en niños infectados por *H. pylori* (demostrado por endoscopia con tomas de biopsias para análisis histológico, test de ureasa y cultivo, además de positividad de antígeno de *H. pylori* en heces) con síntomas dispépticos de al menos tres meses de duración. 86 niños con una edad media de 12 años fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos de tratamiento. El grupo de estudio recibió durante una semana triple terapia con omeprazol-amoxicilina-claritromicina durante 14 días más *Lactobacillus casei* en una leche fermentada. El grupo control recibió la misma triple terapia y 14 días de leche pasteurizada sin fermentar. Las tasas de erradicación en el grupo de estudio fueron del 84,6% cuando se analizó por intención de tratar y del 91,6% en el grupo que cumplió el protocolo. En el grupo control las tasas de erradicación fueron del 57,5% y 61,3%, respectivamente, con una clara diferencia significativa. En resumen, en el grupo suplementado con *L. casei* se obtuvo una tasa de erradicación superior en un 30% aproximadamente a los resultados

obtenidos en el grupo control, sin diferencias en los efectos secundarios. Estos resultados esperanzadores deberán ser comprobados en estudios posteriores para recomendar definitivamente su uso en esta situación clínica.

## 8. Eczema atópico

Las enfermedades alérgicas se caracterizan por un incremento en la producción de citoquinas generadas por las células T helper-2 (Th-2). Estas citoquinas, principalmente interleuquinas 4, 5 y 13, promueven la producción de IgE y eosinofilia.

Algunas bacterias intestinales son capaces de contribuir a la inducción de la tolerancia intestinal generando una población de células T reguladoras de la respuesta inmune<sup>32</sup>, o incluso de contrarrestar la reacción alérgica a través de la generación de Interleuquina 10<sup>33</sup> y de factor de crecimiento tisular $\beta$ <sup>34</sup>. Como consecuencia se suprime la proliferación de células Th-2 y se reduce la secreción de citoquinas proinflamatorias, controlando la respuesta inmunológica mediada por IgE, la inflamación alérgica del intestino y la respuesta mucosa inmune más allá del intestino.

En un ensayo prospectivo realizado en 76 niños con alto riesgo de desarrollar enfermedades atópicas (por presentar

antecedentes familiares cargados de enfermedades alérgicas), se determinó la composición de la flora bacteriana a las tres semanas de vida mediante cultivos convencionales de heces y técnicas más sofisticadas como la determinación del perfil de ácidos grasos bacterianos en heces e hibridación *in situ*<sup>35</sup>. A los 12 meses de edad, el 29% de los niños estudiados presentaba positividad en el Prick test para alguno de los alérgenos estudiados. Se observó que la flora intestinal a las tres semanas de los niños con Prick test positivo tenía más especies de *Clostridium* y menos de *Bifidobacterium* que en las heces de los niños no atópicos. Los autores concluyeron que las diferencias en la composición de la flora microbiana intestinal en el neonato preceden a las manifestaciones de la atopia, sugiriendo un papel crucial en la maduración de la inmunidad hacia una respuesta no atópica.

Desde el punto de vista práctico se estudió si la adición de probióticos modificaba la evolución de la dermatitis atópica en 31 niños con alergia a proteínas de leche de vaca. Los niños se dividieron en dos grupos aleatorios para recibir uno de ellos una fórmula con proteínas séricas altamente hidrolizadas; en el otro grupo los niños recibieron la misma fórmula con *Lactobacillus GG*<sup>36</sup>. Al cabo de un mes de tratamiento, la valoración

clínica era significativamente favorable para el grupo suplementado con lactobacilos, en el que además se objetivó una disminución de citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ <sup>37</sup>.

Otro estudio interesante evaluó el potencial profiláctico de los probióticos en 159 madres gestantes con antecedentes personales de enfermedad alérgica en sus familiares de primer grado, o de su pareja. Las gestantes recibieron de forma aleatoria un suplemento de *Lactobacillus GG* o placebo<sup>38</sup>. El tratamiento permaneció durante el embarazo, a las madres durante el tiempo de lactancia materna y a los niños se les ofreció el mismo suplemento hasta los 6 meses de edad. A los 2 años de edad, el 23% de los niños que recibió el probiótico padecía dermatitis atópica, frente al 46% de los niños del grupo que recibió placebo.

A pesar de estos hallazgos, las recomendaciones actuales de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y la Sociedad Europea de Alergología Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPA-CI) acerca del uso de productos dietéticos para la prevención y tratamiento de la alergia alimentaria en niños no consideran el uso rutinario de probióticos en estos pacientes, y continúan recomendando la lactancia materna o, en su de-

fecto, el uso de fórmula extensamente hidrolizadas<sup>39</sup>.

### 9. Unidades de cuidados intensivos

En la cirugía moderna las tres complicaciones más frecuentes, responsables de gran parte de la mortalidad y del desarrollo de secuelas, son la infección, la trombosis y las adherencias, cuya incidencia sorprendentemente ha variado poco en los últimos 50 años.

El papel de los simbióticos ha sido estudiado en cirugía mayor, trasplante hepático y pancreatitis grave en diferentes estudios bien diseñados. De una manera resumida puede afirmarse que en todos los casos las tasas de infección, especialmente de sepsis, fueron significativamente más bajas en los grupos que recibieron *L. plantarum* vivos más fibra frente a los que recibieron *L. plantarum* inactivado más fibra y, especialmente, frente al grupo de pacientes que recibieron únicamente nutrición parenteral sin suplemento<sup>40</sup>.

No existen publicados hasta la fecha estudios similares en niños.

### Recomendaciones de la ESPGHAN acerca del uso de los probióticos

En una revisión publicada en el año 2004 por el Comité de Nutrición de este organismo se revisa la seguridad y los

beneficios a corto y largo plazo del uso de probióticos en niños<sup>41</sup>; las conclusiones, de una forma resumida, son:

a) Efectos clínicos: existen datos limitados acerca de los efectos clínicos observados tras el suplemento con probióticos en las fórmulas de inicio, seguimiento y alimentos especiales. Aunque se han demostrado científicamente algunos beneficios a corto plazo, no es posible concluir, hasta que se disponga de más datos, que los efectos clínicos de la suplementación con probióticos sean preventivos o terapéuticos para cualquier enfermedad de los niños.

b) Parámetros de crecimiento: se carece de pruebas suficientes, por lo que no pueden extraerse conclusiones respecto del impacto de los probióticos añadidos a los productos de alimentación infantil en el crecimiento del niño. Tampoco existen datos que demuestren que los probióticos tengan efectos adversos en el crecimiento.

c) El efecto beneficioso mejor demostrado es la reducción de la duración de la diarrea aguda infecciosa. En otras condiciones el verdadero beneficio no ha sido bien definido. No obstante, existen datos prometedores, evidencias sugestivas de que pueden ser beneficiosos en la prevención de la diarrea nosocomial, diarrea asociada a antibióticos,



enfermedades respiratorias y alérgicas. El efecto parece ser específico para cada cepa y no puede ser extrapolado de una cepa a otra.

**d)** Seguridad: los probióticos usados en ensayos clínicos deben ser considerados como seguros, aunque se debe vigilar la aparición de posibles efectos secundarios como la infección en grupos de alto riesgo; sobre este particular se carece de datos fiables, aunque necesarios.

**e)** El Comité muestra su preocupación acerca de que los datos disponibles no son suficientes para apoyar con seguridad el uso de probióticos en el neonato sano y en lactantes de corta edad con inmadurez inmunológica o portadores de inmunodeficiencias, prematuros y afectados de cardiopatías congénitas.

**f)** Las fórmulas de inicio con probióticos sólo deben ser comercializadas después de que se haya realizado una completa evaluación de sus riesgos y beneficios siguiendo los estándares actuales. Sin embargo, se muestra una menor preocupación sobre los potenciales efectos adversos en las fórmulas de continuación, puesto que serán usadas en lactantes mayores de 5 meses en los que existe una respuesta inmunológica más madura, una colonización intestinal más madura y una historia de exposi-

ción a diferentes organismos del ambiente.

### **Recomendaciones de la ESPGHAN acerca del uso de los prebióticos**

En noviembre de 2004 el Comité de Nutrición de la ESPGHAN publicó un informe resultado de la evaluación sistemática de los efectos y riesgos de la adición de oligosacáridos considerados naturales, fundamentalmente inulina, fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS), a las fórmulas de inicio y de continuación<sup>42</sup>. Tras la revisión de tres bases de datos encontraron sólo tres estudios que cumplieran los requisitos para ser evaluados con un total de 286 pacientes, 148 de ellos en el grupo experimental y 138 en el grupo control. En un trabajo los pacientes fueron pretérminos y en los otros dos niños a término. En los tres estudios el único prebiótico evaluado fue una mezcla compuesta en un 90% por GOS y 10% de FOS. Por último, en uno de los estudios las fórmulas fueron diferentes no sólo por la adición de prebióticos sino que, además, en una de ellas las proteínas fueron parcialmente hidrolizadas y la grasa vegetal modificada (mayor proporción de ácido  $\beta$ -palmitico).

Las conclusiones y recomendaciones resumidas son:

a) Hasta la fecha se han publicado escasos estudios que evalúen adecuadamente el efecto de los prebióticos en productos dietéticos para lactantes, por lo que no puede recomendarse de forma general el uso de suplementos de oligosacáridos en la infancia, tanto con propósitos preventivos como terapéuticos.

b) Durante la administración de prebióticos oligosacáridos en productos dietéticos se observa un aumento del número total de bifidobacterias en heces y un ablandamiento de éstas.

c) No se han publicado pruebas de otros beneficios clínicos tras la adición

de prebióticos oligosacáridos en alimentos para niños.

d) Los datos disponibles no han mostrado efectos adversos derivados de la suplementación de oligosacáridos a las fórmulas para lactantes.

e) Son necesarios más estudios bien diseñados que evalúen las cantidades óptimas, tipo, duración y seguridad de los diferentes oligosacáridos.

f) Se requieren nuevas evaluaciones antes de generalizar el uso de prebióticos en prematuros o en niños con condiciones especiales (por ejemplo, inmunodeficiencias).

---

## Bibliografía

1. Jones PJ. Functional foods: more than just nutrition. *CMJA*. 2002;166:1555-1563.

2. Isolauri E, da Costa Ribeiro H, Gibson G, Saavedra J, Salminen S, Vanderhoof J, et al. Functional foods and probiotics: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35 (Suppl 2):S106-109.

3. Salminen S, Ouwehand A, Benno Y, Lee YK. Probiotics: how should they be defined? *Trend Food Sci Technol*. 1999;10:107-110.

4. Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M. Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document. *Br J Nutr*. 1999;81 (Suppl 1):S1-7.

5. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*. 1998;42:2-7.

6. Levy J, Turkish A. Protective nutrients. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002;18:717-722.

7. Davidson GP, Butler RN. Probiotics in pediatric gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:477-481.

8. Van Loo J, Cummings J, Delzene N, Englyst H, Franck A, Hopkins M, et al. Functional food properties of nondigestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095). *Br J Nutr*. 1999;81:121-132.

9. Bengmark S. Pre-, pro-, and synbiotics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4:571-579.

10. Srinivasan R, Meyer R, Padmanabhan R, Britto J. Clinical safety of *Lactobacillus casei* shirota as a probiotic in critically ill children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:171-173.

11. Adleberth I, Ahnér S, Johansson ML, Molin G, Hanson LA, Wold AE. A mannose-specific

- adhesion mechanism in *Lactobacillus plantarum* conferring binding to the human colonic cell line HT-29. *Appl Environ Microbiol.* 1996;62:2244-2251.
12. Mack DR, Michail S, Wei S, et al. Probiotic inhibit enteropathogenic *E. Coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gen expresion. *Am J Physiol.* 1999;276:941-950.
13. Hatcher GE, Lamprecht RS. Augmentation of macrophage phagocytic activity by cell-free extracts of selected lactic acid-producing bacteria. *J Dairy Sci.* 1993;76:2485-2492.
14. Haskard C, Binnion C, Ahokas J. Factors affecting the sequestration of aflatoxin by *Lactobacillus Rhamnosus* strain GG. *Chemico-Biol Interact.* 2000;128:3949.
15. Montrose B, Floch MH. Probiotics used in human studies. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:469-484.
16. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA. *Lactobacillus GG* administred in oral rehydratation solution to children with acute diarrhea: a multicentric European study. *J Pediatric Gastr Nutr.* 2000;30:54-60.
17. Van Niel C, Feudtner C, Garrison MM, Christakis D. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2002;109:678-684.
18. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr.* 1999;134:15-20.
19. Hoyos AB. Reduced incidencia of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 1999;3:197-202.
20. Vanderhoof JA, Withney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr.* 1999;135:564-568.
21. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkanen H, Salminen S, Maunula L, et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics.* 1999;104:64.
22. Pochapin M. The effect of probiotics on clostridium difficile diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2000;95 (suppl 1):S511-513.
23. Saavedra JM, Abi-Itanna A. Clinical studies of probiotics agents. In: Hanosn L, Yolken RH, eds. *Probiotics. Other nutritional factors and intestinal microflora.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p. 271-286.
24. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, La-Mont JT, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* proteasa inhibit the effects of Clostridium toxins A and B in human vcolonic mucosa. *Infect Immun.* 1999;67:302-307.
25. Hilton E, Kolakowski P, Singer C, Smith M. Efficacy of *Lactobacillus* as a diarrheal preventative in travelers. *J Trav Med.* 1997;1:41-43.
26. Floch MH. Use of diet and probiotic therapy in the irritable bowel sindrome. Analisis of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 2005;suppl 39:S243-246.
27. Venturi A, Gionchetti P, Rizzelo F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, et al. Impact of the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1103-1108.
28. Gionchetti P, Rizello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000;119: 305-309.
29. Canduzzi F, Armuzzi A, Cremonini F. A lyophilised and inactivated culture of *Lactobacillus*

acidophilus increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1625-1629.

30. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:163-169.

31. Sykora J, Valecková K, Amrellová J, Siala K. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 end the eradication of *H. pylori* in children. A Prospective Randomized Duple-Blind Study. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:692-698.

32. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol.* 1997;159:1739-1745.

33. Pessi T, Sütas Y, Hurma M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus GG*. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1804-1808.

34. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:119-121.

35. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:129-134.

36. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:179-185.

37. Isolauri E, Arbola T, Sütas Y, Moilanen W, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1604-1610.

38. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1076-1079.

39. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child.* 1999;81:80-84.

40. Rayes N, Seehofer D, Muller AR, Hansen S, Bengmark S, Neuhaus P. Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery: results of a prospective trial. *Z Gastroenterol.* 2002;40:869-876.

41. ESPGHAN Committee on Nutrition. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:365-374.

42. ESPGHAN Committee on Nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:465-473.

