

USOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS: MALABSORCIÓN DE LACTOSA, CÓLICO DEL LACTANTE, ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL, ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, *HELYCOBACTER PYLORI*

María J. Castro (1), Idabelis Arias (2), Fabiola Barboza (3), Darfel Lorena Duque (4), Daniel Villalobos (5)

RESUMEN

El potencial terapéutico de los probióticos, como agentes capaces de alterar la microbiota intestinal y ofrecer efectos benéficos a la salud, han llevado a su uso en patologías frecuentes en la edad pediátrica, sin embargo los resultados han sido heterogéneos. Se ha descrito una mayor eficacia en la prevención de manifestaciones clínicas de la intolerancia a la lactosa y del cólico del lactante, así como también en la enterocolitis necrotizante, además del mantenimiento de la fase de remisión en colitis ulcerativa. Su eficacia es menor, aunque es recomendable su uso, en el manejo del cólico del lactante. En la actualidad no se recomienda su uso para Enfermedad de Crohn ni tratamiento de la enterocolitis necrotizante. Aunque hay resultados satisfactorios, aún no existen recomendaciones firmes en infección por *H. pylori*. Todas las recomendaciones deben ser para cepas específicas de probióticos en cada enfermedad.

Palabras clave: Probióticos, intolerancia, cólico, enterocolitis, enfermedad inflamatoria intestinal, *Helicobacter*

PROBIOTICS IN LACTOSE MALABSORPTION, COLIC, INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, NECROTIZING ENTEROCOLITIS, *HELYCOBACTER PYLORI*

SUMMARY

The therapeutic potential of probiotics, as agents capable of altering the intestinal microbiota and provide beneficial health effects have led to its use in common diseases in children, but the results have been mixed. It seems to be more effective in preventing clinical manifestations of lactose intolerance and prevention of colic and necrotizing enterocolitis, as well as maintenance of remission in ulcerative colitis. Although its effectiveness is lower, it is recommended the use in the management of colic. At present its use for treating Crohn's disease or necrotizing enterocolitis is not recommended. Although there are successful results, there are still no firm recommendations *H. pylori* infection. All recommendations must be for specific strains of probiotics in each disease

Key words: Probiotics, intolerance, colic, enterocolitis, inflammatory bowel disease, *Helicobacter*

INTRODUCCIÓN

Los probióticos contienen un número suficiente de microorganismos viables capaces de alterar la microbiota intestinal del huésped y tiene el potencial de efectos benéficos a la salud (1-3).

A pesar de existir suficiente evidencia científica en varias patologías, la utilización de probióticos no está del todo incorporada a la práctica pediátrica. Se emplea en el contexto de enfermedades gastrointestinales agudas y más recientemente en procesos inflamatorios crónicos, mas raramente en procesos funcionales como cólico del lactante o en estreñimiento (4).

MALABSORCIÓN DE LACTOSA

La malabsorción de lactosa se produce por deficiencia de

lactasa y se puede clasificar en tres tipos en función de su origen: congénita, primaria y secundaria. La deficiencia primaria de lactasa es la más común y aparece a los pocos años del nacimiento. La deficiencia secundaria de lactasa es una condición que aparece en diferentes situaciones que afectan a la mucosa intestinal en individuos cuya actividad enzimática está presente (5-9).

En la hipolactasia, la mayor parte de la lactosa permanece sin hidrolizar en el yeyuno y, posteriormente, alcanza el colon, donde las bacterias de la microbiota intestinal la fermentan produciendo ácidos grasos de cadena corta y gases (10). La degradación in vitro de lactosa produce ácidos acético, butírico, propiónico, succínico, láctico y fórmico, entre otros (11,12).

La eficiencia en el metabolismo de la lactosa en el intestino se encuentra determinada no sólo por la actividad lactasa en la mucosa, sino también por otros factores, entre los que se encuentran: la cantidad de lactosa en el intestino, los tiempos de vaciamiento gástrico y tránsito intestinal, la capacidad de la microbiota intestinal de fermentar lactosa, y la respuesta del intestino grueso al efecto osmótico producido, además de las posibles interacciones entre todos ellos (13,14).

Los síntomas de diarrea y/o dolor abdominal se pueden presentar en forma diferente en cada persona pues la habilidad de la microbiota colónica para fermentar la lactosa es variable y esto explica los diferentes niveles de tolerancia(15). En individuos con intolerancia a la lactosa, el uso de probió-

1. Pediatra Neonatóloga. Servicio de Neonatología del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño (Caracas). Coordinadora Docente del Postgrado de Neonatología Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño chefacastro@gmail.com
2. Pediatra y Puericultora. Jefe del Departamento de Pediatría y de la Emergencia Pediátrica del Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga. idabelisarias@gmail.com
3. Pediatra Gastroenterólogo. Adjunto del Hospital Nuestra Señora de Chiquinquirá. Maracaibo. barbozaf@hotmail.com
4. Pediatra y Puericultora. Docente del Departamento de Medicina Integral de Urgencias de la Universidad. darfellorenad@gmail.com
5. Pediatra Gastroenterólogo. Subdirector Médico Docente del Hospital Materno Infantil "Dr. José Gregorio Hernández " IVSS, Acarigua. dvillalobosmatos@yahoo.com

ticos reduce los síntomas de inflamación o distensión, posiblemente como consecuencia de la presencia de la lactasa de las bacterias ácido lácticas, mejorando así la digestión de la lactosa (16). Sin embargo, existe una amplia variedad en la actividad de lactasa de los diferentes Probióticos, lo cual, finalmente influye en su efecto (17,18). Se ha utilizado el *S. boulardii* debido a su acción de estimular la actividad de las disacaridasas intestinales (19).

Durante muchos años, el tratamiento de la maldigestión de lactosa ha contemplado la utilización satisfactoria de los productos lácteos con bacterias vivas que aporten capacidad degradativa del disacárido (20), por lo que parece razonable suponer que la Beta-galactosidasa microbiana sobrevive a la acidez gástrica y ejerce su función de digestión de la lactosa en el intestino delgado humano (21). La Beta-galactosidasa microbiana encontrada en su forma activa en muestras de aspirados duodenales realizados en algunos estudios parece ser responsable, al menos en parte, de este incremento en la absorción del disacárido (22). La presencia y actividad de la enzima en el intestino delgado indican que ésta no se desnaturaliza totalmente durante su tránsito en un medio ácido, tal que algunas especies de *Lactobacilli* que presentan una concentración relativamente baja de la enzima estimulan la digestión de lactosa con tanta efectividad como *L. bulgaricus*, cuya concentración enzimática es mayor. En este sentido, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus* demostró una actividad 5 veces superior en los productos lácteos fermentados que otras cepas de *L. delbrueckii* spp. *lactis*, aunque el incremento posterior de la actividad en las muestras intestinales fue muy similar. Finalmente, un estudio reciente ha demostrado la eficacia del tratamiento con cepas de *Lactococcus* recombinantes con aumento de expresión de β -galactosidasa para los síntomas de diarrea asociada a la toma de lactosa en modelos animales con intolerancia a lactosa (23).

Lactobacillus reuteri y *L. acidophilus* BG2FO4 han demostrado ser eficaces en intolerantes a la lactosa, pudiendo representar una opción terapéutica interesante en estos casos, ya que su uso es sencillo y su efecto puede durar en el tiempo después de suspender la administración (24,25). La microbiota intestinal afecta positivamente a la actividad de la lactasa en el sobrecrecimiento bacteriano siendo los probióticos una alternativa terapéutica que ameritaría futuros estudios (26). Similares resultados se han encontrado con la administración de productos lácteos fermentados con *L. bulgaricus* 449 y *B. longum* B6, demostrando mejoría en la prueba del hidrógeno espirado y síntomas gastrointestinales (27).

CÓLICOS DEL LACTANTE

Las manifestaciones digestivas constituyen una causa frecuente de consulta en la práctica pediátrica, el 10% de esas consultas son por causas funcionales, pues luego del estudio no se identifican causas orgánicas del padecimiento. La clasificación de Roma III para trastornos gastrointestinales funcio-

nales en neonatos y lactantes, cataloga al cólico del lactante con las siglas G4 (28).

El cólico del lactante es un trastorno funcional del trato gastrointestinal, que se considera responsable de hospitalización innecesaria, cambios de alimentación, uso de medicación, ansiedad en el núcleo familiar, ausentismo laboral en los padres y remisión a la consulta de gastropediatría (29). Existen muchas hipótesis sobre su origen, pero se considera que puede ser parte de la curva normal de llanto del lactante sano, con resolución espontánea alrededor del cuarto mes de vida. Dentro de las medidas eficaces en su manejo se privilegia el control de la ansiedad de los padres (28).

Es definido según los Criterios de la Clasificación Roma III como irritabilidad o llanto inconsolable por más de tres horas que comienzan y cesan sin causa aparente, con una frecuencia mayor a tres días por semana y que persiste por más de 1 semana, sin evidencia de falla de medro (28,29).

El empleo de probióticos como medida preventiva o como tratamiento, se basa en la adecuación de una microbiota colónica anormal en lactantes que presentan cólicos. Se plantea, además, que el uso de estos productos biológicos actúa mejorando la motilidad intestinal y ejerciendo efectos diversos en las vías nerviosas del dolor visceral (27).

Estudios sobre el uso, como alternativa terapéutica o profiláctica, de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en forma liofilizada a dosis de 1x10⁸ UFC/día evidenciaron disminución del tiempo, intensidad y frecuencia de los episodios de llanto en lactantes con cólico funcional, comparado con placebo, simeticona o agua azucarada (25, 27,29-31). La mejoría pareciera ser más evidente en el contexto de lactancia materna exclusiva (32).

El Consenso del Grupo de expertos Latinoamericanos recomienda el uso de *L. reuteri* DSM 17938, con evidencia 1A para la prevención del cólico del lactante y 1B para el tratamiento del cólico del lactante (33).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), que incluye la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC) se caracteriza por inflamación intestinal crónica idiopática, recidivante y remitente. La CU causa inflamación continua de la mucosa del colon desde el borde anal, mientras que la EC se presenta como una enfermedad inflamatoria intestinal irregular. La etiología de ambas se atribuye a predisposición genética, factores ambientales y alteraciones del sistema inmune (34-36).

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal comprende un espectro de alteraciones caracterizadas por inflamación, ulceración y estenosis del tracto gastrointestinal que resulta en síntomas de dolor abdominal, diarrea y sangrado gastrointestinal.

Algunas propuestas de la etiología de la EII incluyen (36-38).

- Función de barrera epitelial defectuosa
- Desbalance entre la respuesta proinflamatoria y antiin-

- inflamatoria de las células T
- Respuesta inmune innata aberrante
- Desbalance de la microbiota intestinal con alteraciones en las relaciones entre esta microbiota y el huésped

En la enfermedad Inflamatoria intestinal se evidencia descenso en la diversidad bacteriana e inestabilidad en la composición de la microbiota, especialmente en las áreas de inflamación (34,39-44).

Uno de los cambios más importantes asociados a esta alteración en la microbiota bacteriana es el descenso en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta, reconocidos con acción antiinflamatoria y actividad regulatoria de la inmunidad (especialmente acetato, propionato y butirato) y la disminución de la biosíntesis de aminoácidos con aumento de la auxotrofia, estrés oxidativo y secreción de toxinas (41,45).

En la enfermedad inflamatoria intestinal la estrategia inmunomoduladora consistiría en revertir el desequilibrio entre los linfocitos T-helper y T-reguladores mediante la expansión de estos últimos (46-48).

Los probióticos tienen habilidad de metabolizar carbohidratos complejos para producir ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta como el butirato, el cual reduce la translocación bacteriana, mejora la organización de las uniones estrechas y estimula la síntesis de mucina, manteniendo la integridad del epitelio intestinal (49,50).

Los probióticos pueden alterar la inmunidad de la mucosa por su efecto sobre varias células huésped envueltas en la respuesta inmune local y sistémica y este efecto lo ejercen a través de moléculas de reconocimiento de patrones o receptores tipo Toll (TLRs) como el TLR2 y TLR4 (49-51).

Colitis Ulcerosa

En la Colitis Ulcerosa, hay una expresión preferencial de citoquinas Th2 (IL-4 e IL-5) y una respuesta autoinmune a las células epiteliales asociada con reacciones de hipersensibilidad y aumento de la producción de la IgG1. Las porciones del intestino con mayor conteo de bacterias son las áreas más afectadas (íleo terminal, colon) y el tratamiento con antibiótico disminuye la actividad de la enfermedad, tanto para CU como para EC (52).

En estudios realizados en colitis ulcerosa activa en pacientes tratados con mesalacina, se demostró mayor remisión al asociarle de *S. boulardii* o *E. coli* no patógena (Nissle 1917), lo que sugiere que el tratamiento con probióticos puede suponer una alternativa como mantenimiento de la remisión de estos pacientes. Similares resultados se obtuvieron empleando *Lactobacillus* GG. Enemas con *E. coli* Nissle 1917 en pacientes con CU izquierda han demostrado respuesta clínica y disminución del tiempo en remisión en aquellos pacientes con dosis altas (53-56).

En pacientes en remisión, alérgicos o intolerantes a 5-ASA, la mezcla de probióticos VSL#3 (5x10¹¹ células/g de 3 cepas de bifidobacterias, 4 cepas de lactobacilos y 1 cepa de *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*) es capaz de mantener la remisión en el 75% de los casos al año de seguimien-

to y asociada a balsalazida induce la remisión de manera más precoz que cuando ésta se usa sola (57-59).

Resultados similares se han obtenido al demostrar menor puntaje de actividad clínica de CU en pacientes que recibieron leche fermentada (cepas de *B. breve* Yakult, *B. bifidum* y *L. acidophilus*) (60).

En Colitis Ulcerosa en remisión inducida medicamente, se demostró que aquellos que recibieron suplementos con bifidobacterias tuvieron menos recaídas que los que recibieron placebo, además, hubo aumento en la concentración de lactobacilo fecal y bifidobacterias, reducción en la expresión del factor de transcripción proinflamatorio NF-κB y aumento de la liberación de citoquinas antiinflamatorias (61).

Enfermedad de Crohn

El patrón de producción de citoquinas indica que la enfermedad de Crohn presenta una respuesta inmune de tipo Th1 (producción IL-2 e interferón gamma y está asociado con respuesta inmune celular y aumento de la producción de IgG2), caracterizada por una sobreproducción de IgG con relativa deficiencia de IgA (53).

La administración a corto plazo (10 días) de *Lactobacillus* GG demostró tener ciertos efectos beneficiosos, induciendo una estimulación de la respuesta inmune intestinal con aumento en las células secretoras de IgA frente a lactoglobulina y caseína, disminución de la permeabilidad de la mucosa intestinal y reducción del índice de actividad clínica (62,63).

Sin embargo, estudios con diferentes probióticos (*E. coli* Nissle 1917, *Lactobacillus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus johnsonii* y VSL#3) no han corroborado su eficacia en EC (64-71).

Reservoritis (Pouchitis)

Esta es una complicación frecuente en pacientes con Anastomosis Íleo-Reservorio y Anal, cirugía que se realiza en CU, Poliposis Adenomatosa Familiar y en menor proporción en EC. Puede ocurrir en hasta un 50% de los pacientes con CU, pero raramente en las otras dos, lo que sugiere que la enfermedad de base puede influenciar en el desarrollo de la inflamación del reservorio (72,73).

Su asociación con una disminución en la concentración en las heces de lactobacilos y bifidobacterias sugiere que probablemente tiene su origen en una alteración en el equilibrio bacteriano (73,74). Los resultados obtenidos con mezclas de probióticos (VSL#3, *Lactobacillus acidophilus* con *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Bifidobacterium bifidus*) en pacientes con reservoritis han resultado los más consistentes en demostrar eficacia. (72-76). Sin embargo se han reportado resultados contradictorios utilizando *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) y bifidobacterias. Estos estudios sugieren que los beneficios terapéuticos requieren la combinación de especies de probióticos (77-78).

La utilización de probióticos en la EII es desde el punto de vista fisiopatológico, una buena alternativa terapéutica; sin embargo, por el momento, los estudios con probióticos sólo han presentado resultados clínicos positivos en situaciones

muy concretas como la colitis ulcerosa y la reservoritis

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

La enterocolitis necrotizante es la patología digestiva adquirida más frecuente y de mayor gravedad en el periodo neonatal. La incidencia general se estima entre el 0,5 al 5% de los RN vivos y el 7% en los de muy bajo peso al nacer. La isquemia, el excesivo crecimiento bacteriano y la respuesta inflamatoria sistémica, intervienen de forma importante en su desarrollo. La fase final constituye una necrosis del intestino, con o sin perforación (79-82).

La prematuridad y la alimentación enteral con fórmula son los factores con más evidencia, asociados a esta patología. El 90% de los neonatos que la padecen son prematuros, siendo su incidencia mayor, cuanto menor sea su edad gestacional y peso al nacer (79, 80).

El tratamiento consiste en omitir la alimentación, sonda orogástrica abierta, antibioticoterapia de amplio espectro y en estadios avanzados, tratamiento quirúrgico (79-82). Las estrategias de prevención incluyen el uso de leche humana y el uso de protocolos de alimentación estandarizados (83).

La colonización normal se produce durante el parto como consecuencia del contacto de RN con la microbiota intestinal materna (enterococos, bifidobacterias, bacteroides y lactobacilos) y también la propia lactancia (bifidobacterias y lactobacilos). La microbiota entonces va a estar condicionada por el tipo de parto y el tipo de alimentación. En los neonatos prematuros, debido a su inmadurez intestinal, el uso frecuente de antibióticos y su atención en UCIN, alteran la colonización intestinal y predisponen a la ECN (84).

Los mecanismos implicados en ese efecto protector de los probióticos en el neonato pretérmino incluyen (85):

- Proporcionan una barrera que previene la migración bacteriana a través de las mucosas.
- Exclusión competitiva de microorganismos patógenos
- Modificación de la respuesta inmune a los productos bacterianos: respuesta aumentada de la IgA de las mucosas, inhibiéndose la proliferación y crecimiento de los microorganismos patógenos.

Estudios controlados aleatorios realizados en neonatos, utilizando probióticos de diverso género, especie y cepa concluyen que éstos disminuyen la incidencia de ECN grave y la mortalidad en recién nacidos prematuros de bajo y muy bajo peso al nacer, lo que debe llevar a considerar la recomendación de su uso en las UCIN (86-88).

Las limitaciones observadas, se basaron fundamentalmente en la heterogeneidad de los probióticos usados y del tipo de alimentación administrada a los pacientes (89).

Se recomienda el uso de probióticos en el recién nacido pre término menor o igual a 32 semanas de gestación y/o 1500grs de peso en los primeros 7 días de vida y continuar hasta la semana 35 de edad postconcepcional o hasta el alta médica, excepto en aquellos neonatos con sepsis, enterocoli-

tis ya establecida, vías centrales o alteraciones previas de la barrera intestinal (33,90). En conclusión, el uso de probiótico reduce significativamente el riesgo de formas severas de ECN y muerte.

Grados de recomendación para prevención de ECN: 1A para *Bifidobacterium breve*, mezclas de Bifidobacterias y *Streptococcus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (33).

USO EN INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORII*

El *Helicobacter pylori* (Hp) es un microorganismo gram-negativo que coloniza la mucosa gástrica e induce una gastritis crónica asintomática en la mayoría de la persona (91). Hp es reconocido hoy en día como un agente causal de úlceras gastro-duodenales y un factor de riesgo importante para el desarrollo de Linfoma Gástrico y Adenocarcinoma (92,93). La colonización con Hp ocurre a una edad temprana, más intensa y frecuentemente en personas de países en desarrollo, quienes viven en condiciones sanitarias inadecuadas, comparado con países industrializados (94,95). La terapia de erradicación para el *Helicobacter pylori*, debe considerarse según si el paciente está o no, en un grupo de alto riesgo de acuerdo a la resistencia bacteriana (96). Igualmente, el tratamiento secuencial con triple o cuádruple terapia, dependerá de la disponibilidad de sales de bismuto (Inhibidores de la Bomba de Protón + claritromicina + amoxicilina y/o sales de bismuto). En las zonas de alta resistencia se recomiendan tratamientos cuádruples de primera línea como terapia empírica (97).

Los principales problemas con los tratamientos actuales son las bajas tasas de erradicación y los efectos adversos relacionados con el mismo, donde ciertos probióticos muestran resultados prometedores como tratamiento adyuvante (97).

Estudios publicados en la literatura han demostrado que la suplementación de probióticos ha mejorado las tasas de erradicación y/o reducción de efectos secundarios generales e individuales (98-100).

Estudios controlados y aleatorios revelan que, en comparación con placebo o ninguna intervención, *S. boulardii* administrado junto con la terapia triple, aumentó significativamente la tasa de erradicación y redujo el riesgo de efectos adversos relacionados con el tratamiento general contra *H. pylori*, sobre todo la diarrea, no encontrando diferencias significativas entre los grupos en otros efectos adversos (101).

Meta análisis que evaluaron el impacto de las formulaciones probióticas con *Lactobacillus* en el tratamiento erradicador para *H. pylori*, revelaron un incremento en las tasas de erradicación con resultado contradictorios en cuanto a la reducción de los efectos secundarios de la antibioterapia (102-104). Se requieren más estudios para realizar una recomendación firme relativa a su eficacia, dosis y tipo de probiótico en esta patología.

REFERENCIAS

1. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. 2011. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-spanish-2011.pdf> [Fecha de consulta: 15 de noviembre de 2015].
2. Vázquez R. Utilidad de los Probióticos en Pediatría. *Rev Gastro HNUP* 2013; 15(Supl. 2): S60-S65
3. Miranda Novales M, Cruz García E. Uso de los Probióticos en Pediatría. *Enf Inf Microbiol* 2012; 32(2):74-80
4. Álvarez G, Pérez J, Tolín M, Sánchez C. Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. *Nutr Hosp* 2013; 28(3):561-574
5. Montgomery R, Büller HA, Rings EH, Grand RJ. Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase-phlorizin-hidrolase. *FASEB J* 1991;5:2824-2832
6. Hiele M. Assimilation of nutritional carbohydrates: influence of hydrolysis. *Acta Gastroenterol Bel* 1991; 54: 3-11.
7. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol* 1994;202:7-20
8. Sahi T. Hypolactasia and lactase resistance. Historical review and the terminology. *Scand J Gastroenterol* 1994;202:1-6
9. Gudman-Hoyer E, Skovbjerg H. Disaccharide digestion and maldigestion. *Scand J Gastroenterol* 1996; 216 (Suppl.):111-121
10. Hermans MM, Brummer RJ, Ruijters AM, Stockbrügger RW. The relationship between lactose tolerance test results and symptoms of lactose intolerance. *Am J Gastroenterol* 1997;92:981-984
11. Jiang T, Savaiano D. In vitro lactose fermentation by human colonic bacteria is modified by *Lactobacillus acidophilus* supplementation. *J Nutr* 1997;127:1489-1495
12. Suárez F, Savaiano DA, Levitt M. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995; 333:1-4
13. Villako K, Maaros H. Clinical picture of hypolactasia and lactose intolerance. *Scand J Gastroenterol* 1994; 202 (Suppl.):36-54
14. Gudmand-Hoyer E. The clinical significance of disaccharide maldigestion. *Am J Clin Nutr* 1994;59 (Suppl):735-741
15. Arola H, Tamm A. Metabolism of lactose in the human body. *Scand J Gastroenterol* 1994; 202: 21-25
16. De Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotics-compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2 Suppl.):421S-429S
17. Rambaud JC. Digestion and tolerance of lactose from yoghurt and different semi-solid fermented dairy products containing *Lactobacillus acidophilus* and bifidobacteria in lactosemalt digesters—is bacterial lactase important. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 730-733
18. Manzano C, Estupiñán D, Poveda E. Efectos clínicos de los probióticos: Qué dice la evidencia. *Rev Chil Nutr* 2012; 39(1): 98-110
19. Van denplas Y, Ramírez Mayans J, Castañeda Guillot C, González Saldaña N, Reynés Manzur JN, et al. Consenso sobre probióticos, agentes bioterapéuticos en el manejo de las diarreas. Microorganismos en los alimentos, suplementos alimenticios y medicamentos. *Acta Pediatr Mex* 2002;23 (4): 243-249
20. Montes RG, Bayless TM, Saavedra JM, Perman JA. Effects of milks inoculated with *Lactobacillus acidophilus* or a yogurt starter culture in lactose-maldigesting children. *J Dairy Sci* 1995;78: 1657-1664
21. Kotz CM, Furne JK, Savaiano DA, Levitt MD. Factors affecting the ability of a high Beta-Galactosidase yogurt to enhance lactose absorption. *J Dairy Sci* 1994;77:3538-3544
22. Martini MC, Lerebours EC, Lin WJ, Harlander SK, Berrada NM, Antoine JM, et al. Strains and species of lactic acid bacteria in fermented milks (yogurts): Effect on in vivo lactose digestion. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1041-1046
23. Romero M, Menchén L. Probióticos: nuevas líneas de investigación y aplicaciones terapéuticas en patología digestiva. *Nutr Hosp* 2013; 28 (Supl. 1):46-48
24. Ojetti V, Gigante G, Gabrielli M, Ainora ME, Mannocci A, Lauritano EC, et al. The effect of oral supplementation with *Lactobacillus reuteri* or tilactase in lactose intolerant patients: randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14(3):163-170
25. Szilagyí A. Prebiotics or probiotics for lactose intolerance: a question of adaptation. *Am J Clin Nutr* 1999;70 (1):105-106
26. Fadeeva NA, Ruchkina IN, Parfenov AI, Shcherbakov PL. Small intestinal bacterial overgrowth as a cause of lactase deficiency. *Ter Arkh* 2015;87(2):20-23
27. Chen CC, Walker WA. Clinical applications of probiotics in gastrointestinal disorders in children. *Natl Med J India* 2011;24 (3):153-160
28. Ortega Pérez E, Barroso Espadero D. Cólico del lactante. *Rev Pediatr Atenc Primaria* 2013; 15 (Supl. 23): 81-87. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000300009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000300009>
29. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic Use of probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomizer Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168 (3): 228-233
30. Szajewska H, Gyyrczuk E, Horvart A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013;162(2):257-262
31. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for infantile colic: randomized, double blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr* 2015; 166 (1): 74-78
32. Sung V, Collet S, de Gooyer T, Tang M, Wake M. Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013;167(12):1150-1157
33. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The use of probiotics in Pediatric Gastroenterology: A review of the literature and recommendations by Latin-American Experts. *Paediatr Drugs* 2015;17(3):199-216
34. Borruel N. Probióticos y prebióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30 (7):419-425
35. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc* 2007; 66:307-315
36. Orel R, Kamhi Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 7; 20(33): 11505-11524
37. Pandolfi F, Cianci R, Pagliari D, Landolfi R, Cammarota G. Cellular mediators of inflammation: Tregs and TH17 cells in gastrointestinal diseases. *Mediators Inflamm* 2009; Article ID 132028: 1149-1155.
38. Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 3-10.

39. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008;134, 577–594
40. Sepehri S, Kotlowski R, Bernstein CN, Krause DO. Microbial diversity of inflamed and non-inflamed gut biopsy tissues in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 675–683
41. Cammarota G, Ianiro G, Cianci R, Bibbò S, Gasbarrini A, Currò D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: Potential for therapy. *Pharmacol Therap* 2015;14:191–212
42. Martinez C, Antolin M, Santos J, Torrejon A, Casellas F, Borruel N, et al. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 643–648
43. Ianiro G, Bruno G, Lopetuso L, Beghella FB, Laterza L, D'Aversa F, et al. Role of yeasts in healthy and impaired gut microbiota: the gut mycome. *Curr Pharm Des* 2014; 20(28): 4565–4569
44. Walker AW, Sanderson JD, Churcher, C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol* 2011;11: 7
45. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers, D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014;146, 1489–1499
46. Allez M, Mayer L. Regulatory T cells: peace keepers in the gut. *Inflam Bowel Dis* 2004;10:666–676
47. Kamada N, Chen G, Nunez G. A complex micro world in the gut: harnessing pathogen-commensal relations. *Nat Med* 2012; 18: 1190–1191
48. Kamada N, Kim YG, Sham HP, Vallance BA, Puente JL, Martens EC, et al. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science* 2012; 336, 1325–1329
49. Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: Prebiotics, Next-Generation Probiotics, and Symbiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60 (Suppl. 2): S108–S121
50. O'Mahony L, O'Callaghan L, McCarthy J, Shilling D, Scully P, Sibartie S, et al. Differential cytokine response from dendritic cells to commensal and pathogenic bacteria in different lymphoid compartments in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290 (4):839–845
51. Borruel N, Carol M, Casellas F, Antolin M, De Lara F, Espin E, et al. Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut* 2002; 51(5):659–664
52. Jonkers D, Stockbrügger R. Probiotics and inflammatory bowel disease. *J R Soc Med* 2003; 96:167–171
53. Zocco MA, Dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(11):1567–1574
54. Kruis W, Schütz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853–858.
55. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53:1617–1623.
56. Matthes H, Krummnerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Treatment of mild to moderate acute attacks of distal ulcerative colitis with rectally-administered *E.coli* Nissle 1917: Dose-dependent efficacy. *Gastroenterology* 2006;130 (Suppl. 2): A109–A119
57. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, et al. Impact on the faecal microbiota by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 (8):1103–1108
58. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100 (7):1539–1546
59. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004;10:126–131
60. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Therap* 2004;20: 1133– 1141
61. Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y, Wu JB, et al. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1521–1525
62. Malin M, Soumalainen H, Saxelin M, Isolauri E. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with *Lactobacillus GG*. *Ann Nutr Metab* 1996; 40:137–145
63. Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is *Lactobacillus GG* helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:453–457
64. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(9):833–839
65. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997;25:653–658
66. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004;15:4:5 Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/4/5> [Fecha de consulta: 18 de noviembre de 2015].
67. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1462–1464
68. Prantera C, Scribano ML, Falasco A, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomized controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 51:405–409.
69. Marteau P, Lemann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006; 55(6):842–847
70. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(2):135–142
71. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for Maintenance of Remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD004826

72. Zezos P, Saibil F. Inflammatory pouch disease: The spectrum of pouchitis. *World J Gastroenterol* 2015; 7; 21(29): 8739-8752
73. Angriman I, Scarpa M, Castagliuolo I. Relationship between pouch microbiota and pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 7; 20(29): 9665-9674
74. Gionchetti P, Rizzello 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(2):305-309
75. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53(1):108-114
76. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124 (5):1202-1209
77. Banasiewicz T, Stojcev Z, Walkowiak J, Marciniak R, Grochowalski M, Burdyński R, Krokowicz P, Krokowicz L, Paszkowski J, Gronek P, Pyda P, Drews M. Long-term use of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* has a prophylactic effect on the occurrence and severity of pouchitis: a randomized prospective study. *BioMed Research International*; 2014 (2014), Article ID 208064: 1-4
78. Kuhbacher T, Ott SJ, Helwig U, Mimura T, Rizzello F, Kleessen B, et al. Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis. *Gut* 2006;55(6):833-841
79. Demestre Guash X, Raspale Torrent F. Enterocolitis Necrotizante. En: *Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de la SEM-AEP*. 2da Edición: Editorial Ergon; Madrid 2008. p.405-410
80. Lin W, Stoll BJ. Necrotizing Enterocolitis. *Lancet* 2006; 368:1271-83.
81. Dominguez KM, Moss L. Necrotizing Enterocolitis. *Clin.Perinat* 2012; 39:387-401.
82. Christensen RD, Wiedmeier SE, Baer VL, Henry E, Gerday E, Lambert DK, et al. Antecedents of Bell Stage III Necrotizing Enterocolitis. *J Perinatol* 2010; 30(1):54-57.
83. Roman Riechman E, Alvarez Calatayud G. Empleo de probióticos y prebióticos en Pediatría. *Nutr Hosp* 2013; 28(Supl. 1):42-45.
84. Narbona López,E, Uberos Fernández J, Armada Maresca MI, Couce Pico ML, Rodríguez Martínez G, et al. y Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal. Sociedad Española de Neonatología: Recomendaciones y evidencias para la suplementación dietética con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso al nacer *An Pediatr* 2014; 81:397, E 1-8
85. Suarez R Marta, Soliz Sánchez G. Empleo de Probióticos en la prevención de la Enterocolitis Necrotizante en Recién Nacidos Prematuros. *Nutr Hosp* 2015; 31(Supl.1):68-71.
86. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterms neonates with very low birthweight: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614-1620.
87. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterms infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD005496.
88. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterms infants. *Clin Nutr* 2012;31(1):6-15
89. González de Dios J, González Muñoz M. Probióticos y Enterocolitis Necrotizante del Prematuro. *Nutr Hosp* 2013;28 (6):2113-2115.
90. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterms neonates. *BMC Med* 2011; 9: 92.
91. Sachs G, Weeks DL, Melchers K, Scott DR. The gastric biology of *Helicobacter Pylori*. *Ann Rev Physiol* 2003; 65:349-369.
92. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272(1): 65-69
93. Kelley JR, Duggan J M. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:1-9
94. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004; 9 (Suppl. 1):1-6.
95. Hopkins RJ, Vial P, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. *J Infec Dis* 1993; 168(1):222-226.
96. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence- based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:177-186.e3; discussion e12-13.
97. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61(5): 646-664.
98. Zhu R, Chen K, Zheng YY, Zhang HW, Wang JS, Xia YJ, et al. Meta- analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (47): 18013-18021.
99. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e111030.
100. Li S, Huang XL, Sui JZ, Chen SY, Xie YT, Deng Y, et al. Meta- analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr* 2014; 173(2): 153-161.
101. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1069-1079.
102. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: Efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:720-730.
103. Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21:45-53.
104. Zheng X, Lyu L, Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:445-453