



## Pediatría

# Uso de probióticos y prebióticos en las fórmulas infantiles

Venancio Martínez Suárez

Centro de Salud El Llano, Gijón. España.

### Resumen

Actualmente no hay datos suficientes para recomendar la suplementación rutinaria de las fórmulas infantiles con probióticos y/o prebióticos. Sin embargo, la administración de cualquiera de ambos componentes alimentarios de forma aislada o en combinación en los preparados de inicio o de continuación se ha asociado a efectos clínicos beneficiosos más allá de los primeros meses de vida. Entre ellos se incluyen la reducción en el riesgo de infecciones gastrointestinales y su tratamiento, el control de las manifestaciones de atopia, disminución del uso de antibióticos y una menor frecuencia de cólicos o irritabilidad. Además, los diferentes estudios realizados no han mostrado consecuencias nocivas de su consumo. Desde una revisión de las publicaciones más significativas, el presente texto quiere ofrecer una rápida panorámica sobre los principales aspectos asistenciales que hoy nos plantea este tema.

(*Nutr Hosp* 2015;31(Supl. 1):72-77)

DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8711

Palabras clave: *Fórmulas infantiles. Probióticos. Prevención de diarrea. Prevención de cólicos infantiles.*

La leche humana favorece la proliferación y mantenimiento de flora bifidógena en el tubo digestivo del lactante, con las importantes consecuencias que ello pueda tener sobre su salud. Para lograr ese mismo efecto con las fórmulas infantiles (FIs) en los últimos años se han diseñado dos estrategias, con tres posibilidades: el uso de las bacterias vivas (probióticos), la administración de sustancias favorecedoras del crecimiento de esas bacterias (prebióticos) o la combinación de ambas (simbióticos)<sup>1</sup>. La información hoy disponible permite afirmar: que la microbiota gastrointestinal influye sobre el estado de salud del niño, pudiendo el desarrollo de algunas enfermedades verse modificado por cambios en la colonización temprana del intestino<sup>2-9</sup>;

### USE OF PROBIOTICS AND PREBIOTICS IN INFANT FORMULAS

#### Abstract

Currently there are insufficient data to recommend routine supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics. However, administration of either food components in isolation or in combination early or follow-on or toddler infant formulas has been associated with clinical benefit beyond the first months of life. Thus, among them, a reduced risk of gastrointestinal infections and their treatment, control of atopy manifestations, decreased antibiotic use and a lower frequency of colic or irritability can be included. Furthermore, different studies have shown no harmful consequences of its consumption. From a review of the most relevant studies, this paper aims to provide a quick overview of the main clinical issues this topic brings up today.

(*Nutr Hosp* 2015;31(Supl. 1):72-77)

DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8711

Key words: *Infant formula. Probiotics. Diarrhea prevention. Infant colic prevention.*

que dicha microbiota puede ser modificada con el consumo de probióticos y prebióticos<sup>10-12</sup>; y que estos son productos seguros, aunque no hay datos suficientes sobre sus efectos como para recomendar su adición sistemática a las fórmulas<sup>3</sup>. Hay que subrayar que esta actual falta de pruebas suficientes de eficacia no significa que en el futuro la investigación clínica no llegue a establecer beneficios significativos para la salud de los probióticos y prebióticos.

#### Desarrollo de la microbiota intestinal

El tracto gastro-intestinal del feto es aséptico, existiendo una cronología hasta alcanzar la microbiota madura<sup>13-15</sup>. La primera inoculación del tubo digestivo fetal se produce en el momento del nacimiento a partir de la microbiota intestinal y vaginal materna, cambiando luego rápidamente desde una fase temprana en la que los anaerobios facultativos (bacterias entéricas, enterococos y estafilococos) se constituyen

**Correspondencia:** Venancio Martínez Suárez.  
E-mail: venancioms@telecable.es

en gérmenes dominantes. En los niños alimentados exclusivamente con leche materna, sigue una segunda fase en la que los anaerobios estrictos (*bifidobacterium* y *lactobacilos*) constituyen 60-90% del total de la microbiota; en los alimentados con fórmula ésta es menos diversa y no existe un predominio de esas especies. Y, por último, la fase de ablactación o de introducción de la alimentación complementaria lleva a la instauración de la microbiota madura tipo adulto con una disminución de las bifidobacterias. El caso es que al año de vida la microbiota intestinal del niño que recibe lactancia materna y del que recibe fórmula son básicamente iguales, tanto en número como en composición. De hecho, a partir de esta edad y más allá de la infancia las concentraciones de bacterias en el colon alcanzan 10<sup>12</sup> unidades formadoras de colonias por mililitro de contenido intestinal (10 veces el número total de células en el cuerpo humano), con 500 especies diferentes y 30 a 40 constituyendo el 99% de esa microbiota en el adulto<sup>16</sup>.

Hoy se acepta que la aparición de muchas enfermedades puede estar relacionada con la interferencia de algunos factores sobre el desarrollo temprano del sistema de defensa de la mucosa intestinal<sup>17, 18</sup>. Ciertamente, el principal factor determinante de la actividad del sistema inmune es la predisposición genética<sup>19</sup>, aunque se ha comprobado que una colonización rápida y extensa es dependiente de la edad gestacional al nacer, del tipo de nacimiento y de la alimentación recibida inicialmente. Así, los recién nacidos por cesárea, prematuros y/o expuestos a antibióticos en el período perinatal o postnatal tienen un retraso en la colonización probiótica comensal del intestino.

### Fórmulas suplementadas con probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren beneficios de salud en el huésped<sup>20, 21</sup>, típicamente bacterias anaerobias cuyas características biológicas les permiten prevalecer sobre algunos microorganismos patógenos del tracto digestivo humano. Sintetizan y liberan productos metabólicos –denominados posbióticos– que ejercen cierta influencia reguladora beneficiosa sobre el huésped y pueden actuar como moduladores inmunológicos<sup>4, 5, 22</sup>. Las bacterias probióticas más estudiadas son *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Bifidobacterium lactis* y *Streptococcus thermophilus*. También algunas levaduras como *Saccharomyces boulardii* se han considerado como agentes probióticos. Los efectos de todos estos organismos pueden variar en función de la cepa utilizada, de la formulación de un tipo o más de bacterias lácticas, de su interacción, del sustrato sobre el que fermentan y de la genética del individuo, del tipo de enfermedad que padezca y de la dosis administrada, con lo que la ventaja esperable en su uso debe de ser analizada conociendo y especificando estas características (Figs. 1 y 2).

- ¿Cuál es la dosis ideal?
- ¿Cómo interactúan cepas diferentes entre sí?
- ¿Es mejor un mayor número de cepas?
- ¿Modifican el valor nutricional de la fórmula?
- ¿Cambia su metabolismo al incorporarse al ambiente alimentario?
- ¿Cómo es la interacción con ácidos grasos esenciales?
- ¿Transferencia de resistencia a antibióticos?
- ¿Riesgo infección en prematuros, inmunodeprimidos y cardiopatías congénitas?
- ¿Efectos a largo plazo en la respuesta inmune?

Fig. 1.—Probióticos: cuestiones por resolver

- No todos los probióticos son iguales.
- Su acción es específica de cada cepa y para cada patología.
- Los resultados obtenidos en estudios para una determinada cepa no son extrapolables a otras cepas de probióticos.
- Es necesario utilizar probióticos de calidad reconocida y con un sólido aval científico que garantice su eficacia y seguridad.

Fig. 2.— Principales consideraciones sobre el uso de probióticos en las fórmulas infantiles

### Los probióticos en la prevención y tratamiento de algunas enfermedades

#### Diarrea infecciosa

Los resultados de los ensayos controlados aleatorios (ECAs) han probado un claro beneficio de los probióticos en la prevención de infecciones gastrointestinales agudas en lactantes y niños sanos<sup>23, 24</sup>. Las cepas de probióticos utilizados incluyeron LGG, *S thermophilus*, *Lactobacillus casei* y *B. lactis*, o *Lactobacillus reuteri* mezclado con leche o fórmula infantil o administrado como un suplemento oral. Un meta-análisis ha mostrado que se necesita que 7 niños reciban LGG para prevenir una GEA nosocomial por rotavirus<sup>25</sup>, y aunque los datos disponibles no apoyan suficientemente el uso rutinario de los probióticos para prevenir la diarrea por rotavirus se acepta que puede haber circunstancias en las que resulten beneficiosos.

En cuanto al tratamiento, ECAs en niños previamente sanos han proporcionado resultados sobre el beneficio terapéutico de los probióticos en la diarrea infecciosa aguda. En un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo<sup>26</sup> la administración de LGG disminuyó la duración de la diarrea por rotavirus en una media de 40 horas, aunque la duración de la diarrea de cualquier otra etiología no se vio afectada, acortando también el tiempo necesario para la rehidratación intravenosa en una media de 18 horas. Los resultados de otros meta-análisis<sup>27-29</sup> y de una revisión Cochrane<sup>30</sup> han mostrado su beneficio en el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en niños, reduciendo el número de deposiciones diarreicas y la duración de la diarrea en aproximadamente un día. Según los estu-

dios disponibles, LGG es el probiótico más eficaz y su efecto es dosis-dependiente. Los probióticos también parecen ser más eficaces cuando se administran precozmente en el curso de la diarrea.

#### *Diarrea asociada al uso de antibióticos*

Varios meta-análisis de los ECAs sobre el uso de probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos en niños indican su efecto beneficioso<sup>31, 32</sup>. En la mayoría de los estudios el tratamiento con un probiótico se inició simultáneamente a la terapia de una infección respiratoria aguda (otitis media), reduciéndose el riesgo de desarrollar la diarrea asociada a antibióticos respecto al placebo del 28,5% al 11,9%<sup>31</sup>. LGG, *B. lactis*, *S. thermophilus* y *S. boulardii* han sido los agentes utilizados, y aproximadamente 1 de cada 7 casos de diarrea asociada a antibióticos fue impedido por el uso de un probiótico<sup>31</sup>. Según un meta-análisis<sup>32</sup>, el tratamiento probiótico redujo significativamente las probabilidades de diarrea asociada a antibióticos en comparación con placebo, tanto con la levadura *S. boulardii* como con LGG, y sin diferencias significativas entre ambos. Por lo tanto, los probióticos pueden considerarse de utilidad para reducir la incidencia de la diarrea asociada a antibióticos.

Por el contrario, en niños no se han realizado ECAs para valorar el efecto de los probióticos en el tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos, por lo que su uso generalizado no puede ser recomendado. Sin embargo, el pediatra que atiende a un niño con diarrea secundaria al uso de antibióticos debe sopesar los posibles beneficios de su asociación o, alternativamente, el suspender o modificar el tratamiento antibiótico cuando sea posible.

#### *Cólico del lactante*

Hasta la fecha ningún ECA se ha realizado con la prevención del cólico como un criterio de valoración principal. Un solo ECA no ciego examinó el efecto de la administración de *L. reuteri* frente simeticona en el tratamiento de los cólicos en lactantes amamantados<sup>33</sup>, mejorando los síntomas de cólico (minutos de llanto por día) dentro de la primera semana de tratamiento en comparación con la terapia de simeticona, aunque se necesitan más estudios para recomendar el uso rutinario.

#### *Otras enfermedades digestivas*

En una revisión Cochrane de 2008<sup>34</sup> sobre la base de 9 ECAs<sup>35-43</sup> la suplementación enteral con probióticos redujo significativamente tanto la incidencia de enterocolitis como su mortalidad, aunque la sepsis nosocomial secundaria no disminuyó significativamente<sup>34</sup>. Estos ECAs apoyarían el complementar con probióti-

cos las fórmulas de uso en recién nacidos prematuros de más de 1.000 g al nacer, aunque en prematuros extremos (de menos de 1.000 g) los datos no permiten estimar con fiabilidad su eficacia y seguridad. La misma Cochrane insta a la precaución en la interpretación y aplicación de estos resultados debido a la gran heterogeneidad de los estudios incluidos en la revisión.

Se ha constatado un modesto beneficio en el uso de probióticos como terapia adyuvante para la infección sintomática por *H. pylori* en adultos<sup>44</sup>. En niños solo se ha publicado un ECA<sup>45</sup> en el que se observó una mayor tasa de erradicación en el grupo de tratamiento con suplemento de probióticos, sin que los efectos adversos difirieran significativamente. Por lo tanto, los probióticos podrían ser considerados beneficiosos en niños, aunque para valorar algunos aspectos serán necesarios más estudios.

Respecto a la enfermedad inflamatoria intestinal, los resultados de los ECAs en adultos con probióticos para el tratamiento de la colitis ulcerosa han mostrado una eficacia comparable al tratamiento con fármacos antiinflamatorios en casos leves y moderados<sup>46-49</sup>. Según una reciente revisión Cochrane<sup>50</sup> en niños no se puede recomendar su uso general sin otras investigaciones. Y para la enfermedad de Crohn no se ha probado eficacia alguna.

Ha habido un único ECA sobre el tratamiento del síndrome del intestino irritable en niños<sup>51</sup>, en el que LGG mostró reducir la distensión abdominal y el malestar en un grupo de 50 pacientes pediátricos en un período de estudio de 6 semanas.

Un ECA abordó el uso de probióticos (LGG) frente a placebo como terapia adyuvante de la lactulosa en el tratamiento del estreñimiento funcional<sup>52</sup>, no pudiéndose a la luz de sus resultados recomendar administración en el tratamiento del estreñimiento.

#### *Enfermedad atópica*

Los niños atópicos tienen una microbiota intestinal diferente de la de otros niños, con una concentración mayor de *Clostridium* y menor cantidad de *Bifidobacterium*<sup>22, 52</sup>, lo que ha servido de fundamento para la administración de probióticos a lactantes con riesgo de enfermedades atópicas, especialmente a los alimentados con fórmula.

En un estudio doble ciego ECA enfrentando a LGG con placebo durante las últimas 4 semanas de embarazo y que se continuaba durante 6 meses después del nacimiento en casos de alto riesgo de alergia<sup>53</sup>, la frecuencia del eccema atópico a los dos años fue significativamente menor en el grupo LGG. El número de parejas madre-hijo LGG necesario para prevenir 1 caso de eccema atópico crónica recurrente fue de 4,5. A los 4 años de edad, el eczema se produjo en el 26% de los recién nacidos en el grupo con LGG, en comparación con 46% en el grupo placebo. Estos resultados apoyan un efecto preventivo para dar un probiótico a las ma-

dres al final del embarazo y para las madres y los lactantes durante los primeros 6 meses de lactancia para la prevención del eccema atópico en niños con riesgo de enfermedad atópica. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados por Kopp y Salfeld<sup>54</sup>, lo que dio lugar a que Prescott y Bjorksten<sup>55</sup> y una revisión Cochrane de 2007<sup>56</sup> a concluir que no hay pruebas suficientes para justificar la administración rutinaria de suplementos de probióticos a mujeres embarazadas o niños pequeños para prevenir las enfermedades alérgicas en la infancia.

Al considerar su efecto como tratamiento de la alergia, en un ECA la administración a lactantes con dermatitis atópica moderada a severa de *Lactobacillus fermentum* durante 8 semanas mejoró la extensión y severidad de los eccemas respecto a los que recibieron placebo<sup>57, 58</sup>. Estos resultados son alentadores, aunque la revisión Cochrane de 2008<sup>59</sup> indica que según los estudios disponibles los probióticos no han demostrado suficientemente su eficacia en el tratamiento del eccema atópico.

#### *Infecciones respiratorias*

A pesar de los estudios realizados, no disponemos de evidencia de que algún probiótico añadido a la fórmula disminuya el número de episodios infecciosos respiratorios ni descienda el uso de antibióticos en lactantes menores de 6 meses. También es débil la evidencia de que se asocie a un menor consumo de antibióticos en niños por encima del medio año de vida.

#### *Prevención y tratamiento del cáncer*

Si bien los resultados de estudios en modelos animales han demostrado ciertos beneficios de algunos alimentos funcionales como el yogur y de la administración de los probióticos en la prevención de procesos cancerígenos<sup>61</sup>, no se justifica la recomendación de su administración rutinaria para tratar o prevenir el cáncer ni en humanos adultos ni en niños.

#### **Fórmulas con probióticos**

Un prebiótico es un ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon (Fig. 3). Los prebióticos son casi siempre oligosacáridos y entre ellos los fructo-oligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS) y la inulina son los más importantes. Se ha señalado que en concentraciones suficientes y con una relación FOS/GOS adecuada (de 1/9) pudieran tener cierto efecto protector frente a algunas enfermedades<sup>2</sup>. Los polisacáridos complejos que constituyen la fibra dietética también pueden ser consi-

No es absorbido ni hidrolizado en tramos superiores del tracto digestivo.

Debe ser un sustrato selectivo para una o un número limitado de bacterias del colon.

Debe ser capaz de modificar la microbiota colónica de una forma beneficiosa para la salud.

Puede inducir efectos luminales o sistémicos beneficiosos.

Fig. 3.—Características principales de los prebióticos

derados como agentes prebióticos. Y a pesar de que los nucleótidos de la dieta no se ajustan a una definición estricta, se consideran agentes prebióticos y han demostrado una función inmunomoduladora local específica<sup>62</sup>.

Pocos ECAs han examinado los efectos de la adición de oligosacáridos prebióticos a las fórmulas infantiles (63-65), aunque Boehm et al<sup>64</sup> estudiaron el efecto de la adición de oligosacáridos a una concentración de 1 g/dL a los preparados para lactantes prematuros durante 1 mes (90% GOS y 10% FOS) encontrando recuentos de bifidobacterias en heces significativamente aumentados respecto al grupo no suplementado. Además, los recuentos alcanzaron el rango de un grupo de referencia amamantado. En otro estudio, Moro et al<sup>66</sup> hallaron altas concentraciones de bifidobacterias y lactobacilos en las heces de niños con fórmula suplementada, habiéndose probado también<sup>67</sup> buena tolerancia y sin efectos adversos durante el período de suplementación. Sin embargo, es preciso disponer de más información antes de que la utilidad de la adición de prebióticos a las fórmulas para lactantes se pueda determinar.

#### **Seguridad de los probióticos y prebióticos añadidos a las fórmulas infantiles**

La seguridad de la adición de probióticos y prebióticos a las FIs se ha evaluado en varios ECAs (66-68). Debido a que estos productos se utilizan a menudo como única fuente de nutrición en los lactantes durante un período crítico del crecimiento y desarrollo, todos los ingredientes utilizados en su preparación deben haber probado la ausencia de cualquier tipo de riesgo. El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) ha manifestado que se necesitan más estudios para confirmar la total seguridad y eficacia en el uso de probióticos y prebióticos en niños<sup>7</sup>, si bien hasta la fecha estos productos se han mostrado inocuos en los lactantes. Según declaró este Comité sería deseable tener un procedimiento centralizado de supervisión para garantizar su seguridad, reconocer su identidad y garantizar su estabilidad genética<sup>7, 20, 68</sup>. La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación ha apoyado la adición de productos prebióticos a las fórmulas infantiles de continuación<sup>69</sup>, que en EEUU no requieren revisión y aprobación previa a la comercialización de la Food and Drug Admi-

nistración (FDA), aunque todos los preparados para lactantes deben cumplir lo que se consideran buenas prácticas de fabricación, emvasado y distribución, controladas por la Ley de fórmulas infantiles de 1980 bajo sus auspicios y control directos.

## Referencias

- Martínez V, Moreno JM. Lactancia artificial, dentro del Tratado de Pediatría de Cruz, 11 edición, de la Asociación Española de Pediatría. Ergón, Madrid 2014; pp: 1043-47.
- Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr* 2007; 137(3 suppl 2): 830S– 837S.
- Kullen MJ, Bettler J. The delivery of probiotics and prebiotics to infants. *Curr Pharm Des* 2005;11(1):55–74.
- Michail S, Sylvester F, Fuchs G, Issenman R. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(4): 550–557.
- Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006;83(6): 1256–1264.
- Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(5):454–475.
- Agostoni C, Axelsson I, Braegger C, et al. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(4):365–374.
- Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr* 2001;73(6): 1147S–1151S.
- Matarese LE, Seidner DL, Steiger E. The role of probiotics in gastrointestinal disease. *Nutr Clin Pract* 2003;18(6):507–516.
- Langhendries JP, Detry J, Van Hees J, et al. Effect of a fermented infant formula containing viable Bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:177–181.
- Bennet R, Nord CE, Zetterstrom R. Transient colonization of the gut of newborn infants by orally administered Bifidobacteria and Lactobacilli. *Acta Paediatr* 1992;81:784–787.
- Fukushima Y, Li ST, Hara H, Terada A, Mitusuoka T. Effect of follow up formula containing Bifidobacteria (NAN BF) on fecal flora metabolites in healthy children. *Biosci Microflora* 1997; 16:65–72.
- Stark PL, Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J. Med. Microbiol* 1982;15:189–203.
- Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breast-fed infants. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:47–57.
- Harmsen HJM, Wildeboer-Veloo ACM, Raangs GC, Wagen-dop AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000;30:61-67.
- Tannock G. The intestinal microflora. In: Fuller R, Perdígón G, eds. Gut Flora, Nutrition, Immunity and Health. Oxford, England: Blackwell Press; 2003:1–23.
- Matsuzaki T, Takagi A, Ikemura H, Matsuguchi T, Yokokura T. Intestinal microflora: probiotics and autoimmunity. *J Nutr* 2007; 137(3 suppl 2):798S– 802S.
- Yuan Q, Walker WA. Innate immunity of the gut: mucosal defense in health and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(5):463– 473.
- Koletz B, Aggett PJ, Bindels JG, Bung P, Ferré P, Gil A, Lentze MJ, Roberfroid M, Strobel S. Growth, development and differentiation: functional food science approach. *Br J Nutr* 1998; 80(Suppl 1):S5-S45.
- Council for Agricultural Science and Technology Probiotics: Their Potential to Impact Human Health. Ames, IA: Council for Agricultural Science and Technology; 2007. Disponible en: www.cast-science.org/websiteUploads/publicationPDFs/ CAST %20Probiotics%20Issue%20Paper% 20FINAL144.pdf.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: joint FAO/WHO Working Group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Disponible en: ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2. pdf.
- Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29(3):342–346.
- Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999;134(1):15–20.
- Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004;79(2):261–267.
- Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138(3):361–365.
- Szymanski H, Pejcz J, Jawien M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(2):247–253.
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33(suppl 2):S17–S25.
- Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109(4):678–684.
- Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47(11):2625–2634.
- Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003048.
- Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149(3):367–372.
- D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002;324(7350):1361.
- Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007;119(1).
- Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD005496.
- Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005;147(2):192–196.
- Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev* 2003;74(2):89–96.
- Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a prospective double blind study. *Biol Neonate* 2002;82(2): 103–108.
- Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki N, Takayama H, Fujimura M. Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997; 76(2):F101–F107.
- Li Y, Shimizu T, Hosaka A, Kaneko N, Ohtsuka Y, Yamashiro Y. Effects of *Bifidobacterium breve* supplementation on intestinal flora of low birth weight infants. *Pediatr Int* 2004;46(5):509–515.

40. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115(1):1–4.
41. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis* 2006;42(12):1735–1742.
42. Millar MR, Bacon C, Smith SL, Walker V, Hall MA. Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus GG*. *Arch Dis Child* 1993; 69(5 spec No.):483–487.
43. Reuman PD, Duckworth DH, Smith KL, Kagan R, Bucciarelli RL, Ayoub EM. Lack of effect of *Lactobacillus* on gastrointestinal bacterial colonization in premature infants. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(6):663–668.
44. Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr* 2007;137(3 suppl 2): 812S–818S.
45. Sýkora J, Valeckova K, Amlerova J, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(8):692–698.
46. Kruis W, Schutz 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(5):853–858.
47. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999;354(9179):635–639.
48. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53(11):1617–1623.
49. Ishikawa H, Akedo Y, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(1):56–63.
50. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005573.
51. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005;147(2):197–201.
52. Banaszkiwicz A, Szajewska H. Ineffectiveness of *Lactobacillus GG* as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Pediatr* 2005;146(3):364–369.
53. Kalliomäki 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(1): 129–134.
54. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9372):1869–1871.
55. Kopp MV, Salfeld P. Probiotics and prevention of allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(3):298–303.
56. Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(2): 255–262.
57. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006475.
58. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005;90(9):892–897.
59. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005;60(4):494–500.
60. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006135.
61. Burns AJ, Rowland IR. Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. *Curr Issues Intest Microbiol* 2000;1(1):13–24.
62. Cilla A, Lacomba R, García-Llatas G, Alegría A. Prebióticos y nucleótidos en alimentación infantil; revisión de la evidencia. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1037–1048.
63. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr* 2008; 138(6):1091–1095.
64. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr* 2007;137(11): 2420–2424.
65. Boehm G, Lidestri M, Casetta P, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(3):F178–F181.
66. Moro G, Minoli I, Mosca M, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(3):291–295.
67. Schmelzle H, Wirth S, Skopnik H, et al. Randomized double-blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high beta-palmitic acid level, and nondigestible oligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(3): 343–331.
67. Bettler J, Euler R. An evaluation of the growth of term infants fed formula supplemented with fructo-oligosaccharides. *Int J Probiotics* 2006;1:19–26.
68. European Food Safety Authority. Microorganisms in food and feed: qualified presumption of safety-QPS. Disponible en: [www.efsa.europa.eu/en/events/event/colloque041213.htm](http://www.efsa.europa.eu/en/events/event/colloque041213.htm).
69. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Disponible en: [www.who.int/foodsafety/publications/fs\\_management/en/probiotics.pdf](http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf).