

Microbiota, probióticos, prebióticos y simbióticos en pediatría

M. J. Edo Jimeno

Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Soria Sur. Soria. España

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2016; 46: 77-83]

RESUMEN

Se realiza una revisión sobre la importancia de la microbiota intestinal y las aplicaciones clínicas de los probióticos en pediatría. Se analiza la composición de los complementos alimenticios más utilizados y la suplementación de las fórmulas infantiles.

PALABRAS CLAVE

Microbiota, probióticos, prebióticos, simbióticos.

Microbiota, probiotics, prebiotics and symbiotics in pediatrics

ABSTRACT

A review of the importance of intestinal microbiota and clinical applications of probiotics in pediatrics is performed. The composition of the most used food supplements and supplementation of infant formula is analyzed.

KEY WORDS

Microbiota, probiotics, prebiotics, symbiotics.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos sobre la importancia de la microbiota en el estado de salud, desempeñando un papel clave con funciones de barrera defensiva, metabólicas e inmunoregulatoras y cuyo buen funcionamiento es imprescindible para mantener un adecuado estado de salud. Una disfunción de la microbiota intestinal podría contribuir, en gran parte, al desarrollo de múltiples enfermedades⁽¹⁾, como la diarrea

infecciosa o la asociada a antibióticos, estreñimiento, síndrome de intestino irritable, obesidad, diabetes, enfermedades autoinmunes etc. Por otra parte, se intenta corregir esas posibles disfunciones con el empleo de probióticos y prebióticos, suponiendo un novedoso avance para utilizar en nuestras consultas ya que pueden ser beneficiosos en la prevención y tratamiento de muchas patologías.

Correspondencia: María José Edo Jimeno
Avenida Reyes Católicos 58, 42004 Soria
mjedo58@hotmail.com
Recibido: julio 2016. Aceptado: agosto 2016

MICROBIOTA

Es un complejo ecosistema constituido por el conjunto de microorganismos que colonizan establemente la superficie epidérmica y de las mucosas. Está compuesta por más de 1.000 especies bacterianas diferentes (100 billones de bacterias) que ocupan 300 m² de superficie intestinal y pesan entre 600-1.500 g. Contienen más de 600.000 genes que interactúan con la información genética del hospedador constituyendo lo que se denomina metagenoma. Entre sus funciones más importantes destaca el suministro de nutrientes esenciales como vitaminas y algunos aminoácidos, desarrollo del sistema inmunitario con función de inmunomodulación⁽²⁾ (GALT: tejido linfoide asociado a mucosas del tracto gastrointestinal, es el mayor órgano del sistema inmune del cuerpo) y antagonismo bacteriano con capacidad para impedir el asentamiento de microorganismos patógenos. La colonización comienza en el parto con el contacto con la flora intestinal y vaginal de la madre, aunque estudios recientes demuestran que la leche materna es el principal factor que influye en la composición de la microflora del niño⁽³⁾ ya que es una fuente continua de bacterias (10⁴ UFC/ml) con predominio de bifidobacterias (90%) y lactobacilos, mientras que en la leche adaptada predominan bacteroides, enterococos, coliformes y clostridios, y en menor proporción bifidobacterias. Además, la leche materna tiene un elevado contenido de oligosacáridos con predominio de GOS (Galactooligosacáridos). Por lo tanto, el tipo de alimentación determina en gran parte el establecimiento de la flora microbiana.

PROBIÓTICOS

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del consumidor (OMS)⁽⁴⁾. Fundamentalmente pertenecen a 2 grupos: lactobacilos y bifidobacterias. También incluyen microorganismos no bacterianos como *Saccharomyces boulardii* (levadura no patógena) y bacterias no patógenas como *Streptococcus thermophilus* y *Escherichia Coli Nissle 1917*. Se identifican por género, especie y cepa (designación alfanumérica).

Tienen múltiples beneficios para la salud tanto inmunológicos (activan los macrófagos locales y células dendríticas, modulan perfiles de citoquinas e inducen una respuesta tolerogénica) como no inmunológicos (compiten con los patógenos, modifican la actividad de enzimas intraluminales, alteran el pH local, producen sustancias bactericidas y bacteriostáticas, captan radicales superóxidos, compiten por los sitios de adhesión al moco y epitelio intestinal, tienen efectos antioxidantes y aumentan la función de barrera intestinal)⁽⁴⁾.

En cuanto a la seguridad, la posibilidad de efectos secundarios graves en niños sin patología de base es extremadamente rara. En los ensayos clínicos publicados no se han objetivado efectos adversos de importancia⁽⁵⁾.

Los probióticos pueden incluirse como ingredientes de la composición de muchos alimentos (alimentos funcionales) o comercializarse como complementos alimenticios (tabla I).

Tabla I. Complementos alimenticios

Nombre	Cepas	Contenido/Unidad	Dosis	Observaciones
Bivos	<i>L. rhamnosus</i> GG	6X10 ⁹ UFC /sobre	1-2 sobres/día	No gluten. No derivados lácteos
Ultra Levura	<i>Saccharomyces boulardii</i>	?	Dosis máx./día: >12 a:500 mg 6-12 a:250 mg <6 a:150 mg	Con líquidos fríos o templados
Reuteri	<i>L. reuteri</i>	20x10 ⁶ UFC/gota	5 gotas/día	Con líquidos fríos
Casensilus	<i>L. acidophilus</i>	240x10 ⁶ UFC/sobre	3-6 sobres/día	Contiene lactosa y leche
Symbioram	<i>B. infantis</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. helveticus</i>	3x10 ⁹ UFC/sobre	<12 a: 1/día >12 a: 2/día	Contiene FOS (prebióticos) y Vitaminas
Prodefen	<i>L. casei</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>S. thermophilus</i> <i>B. breve</i> <i>L. acidophilus</i> <i>B. infantis</i> <i>B. bulgaricus</i>	1x10 ⁹ UFC/sobre	1 sobre/día	Contiene trazas de soja y derivados lácteos. Sin gluten. Contiene FOS (prebióticos)

Tabla I. Complementos alimenticios (continuación)

Nombre	Cepas	Contenido/Unidad	Dosis	Observaciones
Rotagermine	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>S. thermophilus</i> <i>B. bifidum</i> <i>L. bulgaricus</i>	3,5x10 ⁹ UFC/gota	1 sobre/día	Contiene FOS y GOS (probióticos). Vitaminas y lactosa
Casenbiotic	<i>L. reuteri protectis</i>	10 ⁸ UFC/comp./sobre/ 5 gotas	1 comp. o sobre/día 5 gotas/día	Conservar a <25 °C Sobres y comp.: Contiene proteínas leche de vaca. Gotas: Vitamina D3 (400UI)
Lactoflora	<i>B. lactis</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. paracasei</i>	25x10 ⁶ UFC/vial	1 vial/día	Contiene prebióticos, vitaminas y aloe vera. No contiene lactosa, ni leche, ni gluten.
VSL#3	<i>L. casei</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>B. longum</i> <i>B. infantis</i> <i>B. brevis</i> <i>S. thermophilus</i>	450x10 ⁹ UFC/sobre	2-4 sobres/día	Conservar a 4-8°C. Administrar con líquidos fríos. Contiene lactosa y soja.
Infloran	<i>L. acidophilus</i> <i>L. bifidus</i>	10 ⁹ UFC/cápsula	1-2 cápsulas/día	> 3 a. Administrar con líquidos fríos o templados. Contiene lactosa.
Lactofilus	<i>L. acidophilus</i>	120x10 ⁶ UFC/g.	2-3 cucharaditas de café/día	>3 a. Contiene lactosa.
Produo	<i>S. thermophilus</i> <i>L. plantarum</i> <i>B. longum</i> <i>B. breve</i>	2,24x10 ⁹ UFC/comprimido	1 comp./día	Contiene FOS (prebióticos) y Vitamina C
Produo Stop Daily Kids	<i>L. acidophilus</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>E. faecium</i> <i>B. longum</i> <i>B. bifidum</i>	2,54x10 ⁹ UFC/sobre	1 sobre/día	Contiene FOS (prebióticos) y Vitaminas B1, B2, B6, A, C y E
Produo Flora	<i>S. thermophilus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>B. lactis</i> <i>B. longum</i>	3x10 ¹⁰ UFC/comprimido	3 comp./día	Contiene FOS (prebióticos) y Vitamina C
Produo Derma	<i>L. casei</i> <i>B. lactis</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. plantarum</i>	1x10 ¹⁰ UFC/stick	1-2 stick/día	Contiene FOS y GOS (prebióticos) y Biotina
Sanogermina Flora Niños	<i>L. rhamnosus</i> <i>B. longum</i> <i>P. pentosaceus</i>	Contenido por frasco: <i>L. rhamnosus</i> 5x10 ⁹ UFC <i>B. longum</i> - <i>P. pentosaceus</i> 1x10 ⁹ UFC	1 frasco/día	Contiene Inulina y FOS (prebióticos) y Zinc

PREBIÓTICOS

Son compuestos no digeribles, presentes en la dieta, que estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos autóctonos, resultando en un beneficio para la salud. Fundamentalmente son:

- Fructo-oligosacáridos (FOS) y la inulina: achicoria, cebolla, ajo, alcachofa, puerro, espárragos, etc.
- Galacto-oligosacáridos (GOS): leche (incluida la humana) y legumbres.
- Xilo-oligosacáridos (XOS): fruta, verdura, miel y leche.
- Lactulosa: se obtiene por isomerización alcalina de la lactosa de la leche de vaca.

La leche materna tiene un 60-70% de GOS y ácido siálico. Carece de FOS. Las fórmulas infantiles tienen 90% de GOS y 10% de FOS.

Los prebióticos aumentan la inmunidad del huésped (producción de IgA, modulación de citoquinas, etc.)⁽⁴⁾, pero, además, incrementan el n.º de bifidobacterias, el peso fecal y la absorción de Ca, Fe y Mg. Acortan el tiempo de tránsito gastrointestinal y, posiblemente, reducen los niveles séricos de lípidos.

SIMBIÓTICOS

Son preparaciones farmacéuticas o alimentarias que contienen una o más especies de probióticos e ingredientes prebióticos. Teóricamente tienen mayor efecto beneficioso que si se utilizan de forma aislada.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS EN PEDIATRÍA

Diarrea aguda

Los probióticos que han demostrado claramente su eficacia son fundamentalmente *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) y *S. boulardii*. Este efecto es dosis dependiente, siendo más eficaces a dosis altas. La dosis recomendada para LGG es de 10¹⁰-10¹¹ UFC/12 h y para *S. boulardii* 200 mg/8 h durante 5-7 días^(4,6). Son más eficaces cuando se emplean precozmente^(7,8), en gastroenteritis producidas por virus y en las que afectan a niños en países desarrollados^(7,9). La European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) recomienda utilizar LGG y *S. boulardii* en el tratamiento de la diarrea aguda junto con la rehidratación⁽⁶⁾. La Academia Americana de Pediatría apoya el uso de LGG para tratar la diarrea aguda⁽⁹⁾. También lo avalan la Sociedad Española de Gastroenterología, Nutrición y Hepatología y la Sociedad

Española de Infectología Pediátrica⁽¹⁰⁾. No existen en la actualidad datos suficientes para recomendar el uso de probióticos en la prevención de la diarrea aguda^(6,8).

Diarrea asociada a antibióticos

S. boulardii a dosis altas y LGG pueden prevenir la aparición de diarrea asociada a antibióticos sin efectos secundarios en niños sanos^(11,12). La Academia Americana de Pediatría aconseja su uso siempre que se inicie precozmente^(8,13).

Enfermedad inflamatoria intestinal

Es la entidad donde existen más evidencias sobre la imprescindible participación de la microbiota intestinal para que se produzca la enfermedad^(14,15). Los probióticos que se han mostrado más eficaces en la colitis ulcerosa y en la reservoritis son la mezcla VSL#3^(4,16).

Infección por *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*)

Se han observado menos efectos secundarios y mejor tolerancia a la triple terapia con la adición de probióticos al tratamiento; hay estudios con LGG, *L. reuteri*, *L. salivarius*, *L. acidófilus*, *S. boulardii* y *L. casei*^(4,17,18). No hay evidencias claras de una mayor tasa de erradicación⁽¹⁶⁾.

Alergia alimentaria

La administración de lactobacilos y bifidobacterias podría disminuir la tasa de alergias alimentarias⁽¹⁵⁾. Es posible que exista una adquisición de tolerancia más precoz en la alergia a proteínas de leche de vaca, tanto en la mediada por IgE como en la no mediada, con la utilización de un hidrolizado de proteínas de leche de vaca suplementado con LGG⁽¹⁹⁾. Los probióticos podrían modular la respuesta del intestino frente a antígenos alimentarios por su función de barrera intestinal.

Enterocolitis necrotizante

El tratamiento profiláctico en prematuros disminuye el riesgo de enterocolitis severa (estadios II o III), los días de hospitalización, la mortalidad y los días tras los que se alcanza la nutrición enteral exclusiva⁽²⁰⁾. La evidencia científica apoya el uso sistemático de probióticos en prematuros excepto en <1.000 g debido a la falta de datos en este grupo^(15,21). El Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología considera su uso en ≤ 32 semanas de gestación y/o <1.500 g incluidos los <1.000 g (con estrecha monitorización en este grupo)^(20,22). La mayoría de los estudios utilizan una combinación de cepas de bifidobacterias y lactobacilos cuando se inicia la nutrición enteral, a ser posible antes de los 7 días y mantenerla hasta el alta o 35 semanas de edad postconcepcional.

Cólico infantil

La microbiota tiene un papel importante en el cólico. Varios estudios muestran que los lactantes con cólico tienen menos bifidobacterias y lactobacilos. La cepa probiótica *L. reuteri* DSM 17938 administrada una vez al día a dosis 10^8 UFC/día es la que más evidencias científicas positivas tiene hasta el momento sin observarse efectos secundarios^(4,23).

Otras enfermedades

Hay muchas líneas de investigación abiertas en enfermedades como: obesidad, estreñimiento, intolerancia a la lactosa, enfermedad celiaca, síndrome de intestino irritable, dolor abdominal funcional, dermatitis atópica, alergia, prevención de infecciones, metabolismo lipídico, etc. con resultados esperanzadores, pero es necesario realizar más estudios para obtener conclusiones.

FÓRMULAS INFANTILES

En cuanto a la suplementación de las fórmulas, las recomendaciones son las siguientes:

Probióticos

La ESPGHAN (2011) no recomienda el uso de fórmulas suplementadas con probióticos de forma sistemática. Sin embargo, es posible que la suplementación de las fórmulas lácteas con determinadas cepas bacterianas pueda ser recomendable⁽²⁴⁾. En el Consenso de expertos (2015) sobre aspectos nutricionales de las leches infantiles de inicio y continuación, no hubo consenso en la suplementación de probióticos y simbióticos por no haber suficientes estudios⁽²⁵⁾. La mayoría están de acuerdo en la utilidad de probióticos en el cólico del lactante.

Prebióticos

La ESPGHAN (2011) no recomienda el uso de fórmulas suplementadas con prebióticos de forma sistemática⁽²⁴⁾. En el Consenso de expertos (2015) sí hubo consenso sobre la suplementación de prebióticos en las fórmulas, considerando que pueden tener resultados beneficiosos en: estreñimiento, disminuir episodios de diarrea y prevención de alergias⁽²⁵⁾. La Directiva de la Comisión Europea (141/2006) indica que pueden añadirse FOS y GOS en cantidades no superiores a 0.8 g/100 ml. Puede utilizarse una combinación GOS:FOS en una proporción 9:1.

Simbióticos

La ESPGHAN (2011) no recomienda el uso sistemático de fórmulas suplementadas con simbióticos, fundamentalmente debido a que hay pocos estudios⁽²⁴⁾.

En la tabla II se muestran las fórmulas infantiles que contienen prebióticos y/o probióticos.

Tabla II. Contenido de prebióticos y probióticos en fórmulas infantiles

	Prebióticos	Probióticos
Leches inicio		
Nutribén Natal	GOS	–
Blemil Plus Forte I	FOS	–
Enfamil Premium I	GOS	–
Novalac Premium I	GOS	–
Nativa I	–	–
Nidina I	–	<i>B. lactis</i>
Nan I	–	<i>L. reuteri</i>
Hero Baby I	GOS	–
Almirón I	FOS+GOS	–
Leches inicio especiales		
Nutribén AE I Digest	GOS	–
Nutribén Hidrolizada I	FOS	–
Nutribén AC Digest	–	–
Nutribén sin lactosa I	–	–
Nutribén AR I	GOS	–
Nutribén Soja	–	–
Nutribén HA	GOS	–
Blemil Plus I SL	FOS	–
Blemil Plus I FH	–	<i>L. rhamnosus</i> <i>B. infantis</i>
Blemil Plus AR	FOS	–
Blemil Plus AC	FOS	–
Enfamil AR I	–	–
Nutramigen I LGG	–	<i>LGG</i>
Enfamil Confort	–	–
Pregestimil	–	–
Nan Excel I HA	–	<i>B. lactis</i>
Nan AL I 10	–	<i>L. reuteri</i>
Nan Digest	–	<i>L. reuteri</i>
Nan AR	–	<i>L. reuteri</i>
Nan Transit AE	FOS+GOS	<i>L. reuteri</i>
Almirón I Digest	–	–
Almirón Hidrolizado	–	–
Almirón SL	–	–
Almirón AR I	–	–
Leches continuación		
Nutribén continuación	GOS	–
Blemil Plus 2 Forte	FOS	<i>L. rhamnosus</i> <i>B. infantis</i>
Enfamil Premium 2	GOS	–
Novalac Premium 2	GOS	–

Tabla II. Contenido de prebióticos y probióticos en fórmulas infantiles (continuación)

	Prebióticos	Probióticos
Nativa 2	–	–
Nidina 2	–	<i>B. lactis</i>
Nan 2	–	<i>L. reuteri</i>
Hero Baby 2	GOS	–
Almirón 2	FOS+GOS	–
Almirón AR 2	–	–
Leches continuación especiales		
Nutribén AE 2 Digest	GOS	–
Nutribén Hidrolizado 2	FOS	<i>L. rhamnosus</i>
Nutribén sin lactosa 2	–	<i>L. rhamnosus</i>
Nutribén AR 2	GOS	–
Blemil Plus 2 AE	FOS	–
Blemil Plus 2 FH	–	<i>L. rhamnosus</i> <i>B. infantis</i>
Enfamil AR 2	–	–
Nutramigen 2 LGG	–	LGG
Nan Excel 2 HA	–	<i>B. lactis</i>
Almirón 2 Digest	–	–

CONCLUSIONES

La microbiota intestinal desempeña importantes funciones metabólicas, de barrera defensiva e inmunoreguladora.

S. boulardii y *L. rhamnosus* GG a dosis altas se pueden utilizar en el tratamiento de la diarrea aguda y diarrea asociada a antibióticos, comenzando de forma precoz.

El VSL#3 es eficaz en la colitis ulcerosa.

Los probióticos se han mostrado eficaces en la prevención de enterocolitis necrotizante.

Los probióticos disminuyen los efectos secundarios del tratamiento del *H. Pylori*, pero hacen falta más estudios para determinar qué probiótico y en qué dosis.

Hay muchas líneas de investigación abiertas en patología digestiva, alergia, obesidad, enterocolitis necrotizante, infecciones y metabolismo lipídico, pero todavía no es posible extraer conclusiones en estas áreas.

No se recomienda de forma sistemática la utilización de probióticos en las fórmulas infantiles, aunque la mayoría de expertos están de acuerdo en la suplementación con prebióticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Weber TK, Polanco I. Gastrointestinal microbiota and some children diseases: A review. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 676585.
- Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp* 2013; 28 (suppl.1): s38-s41.
- Martin R, Jiménez E, Heiling H, et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 965-9.
- World Gastroenterology Organisation (WGO). Probióticos y prebióticos. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Octubre 2011. Disponible en <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>.
- Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database System Rev.* 2010; 11: CD003048.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases. Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-152.
- Vandenplas V, De Greef E, Devreker T, Veereman-Wauters G, Hauser B. Probiotics and Prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 251-262.
- Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217-1231.
- Correa NB, Penna J, Lima FM, Nicoli JR, Filho LA. Treatment of acute diarrhea with *S. boulardii* in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 497-501.
- Costa I, Pagés J, Polanco Allué I, Rodrigo Gonzalo de Liria C. Guía de práctica clínica. Gastroenteritis aguda en el niño. Guía multidisciplinar SEGNHP-SEIP 2010.
- Johnstone BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyant GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database System Rev* 2011; 11: CD004827.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. ESPGHAN working group for probiotics prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016 62: 495-506.
- Boyanova I, Mitov I. Coadministration of probiotics with antibiotics: why, when and for long? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 407-409.
- Guamer F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-9.
- Álvarez-Calatayud G, Pérez Moreno J, Tolín M, Sánchez M. Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. *Nutr Hosp* 2013; 28 564-574.

16. Román Riechmann E, Álvarez-Calatayud G. Empleo de probióticos y prebióticos en pediatría. *Nutr Hosp* 2013; 28 Supl 1: 42-45.
17. Sykora J. 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: 692-8.
18. Szajewska H, Horvath A, Pivowarzyk A. Meta-analysis: the effect of *Sacharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and the side effects during treatment. *Alim Pharm Ther* 2010; 32: 1069-1079.
19. Canani RB, Nocerino R, Terin G et al. Effect of *Lactobacillus GG* on tolerance acquisition in infants with cow s milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 580-2.
20. Suárez M, Solís G. Empleo de probióticos en la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. *Nutr Hosp* 2015; Supl. 1:68-71.
21. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD005496.
22. Narbona E, Uberos J, Armadá M, Couce M, Rodríguez G, Sanz de Pipaon M. 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 (Barc)* 2014; 81397.e1-397.e8.
23. Pérez-Moreno J, Taboada L, Tolín M, Sánchez C, Álvarez-Calatayud G. Probioticoterapia en el cólico del lactante: caso clínico. *Nutr Hosp* 2015; 31(Supl.1): 78-82.
24. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 238-250.
25. Barrio J, Díaz-Martín J, Manrique I, Martín B, Ortega E. Consenso experto sobre los aspectos nutricionales de las leches infantiles de inicio y continuación. *An Pediatr* 2015; 83 (6): 376-386.