

Microbiota y ecosistema intestinal. Probióticos ¿por qué y para qué?

DRA. MARÍA DEL CARMEN TOCA^a, DR. FERNANDO BURGOS^b Y DR. NORBERTO GIGLIO^c

Resumen

La microbiota intestinal se desarrolla desde el nacimiento conjuntamente con el huésped, y cumple funciones como: modelar el desarrollo del sistema inmune y a su vez, éste retroalimenta la composición de la microbiota. Este círculo de retroalimentación genera, cambios en la configuración estructural y/o funcional de la microbiota intestinal (disbiosis) produciendo alteraciones en la homeostasis del huésped, disminuyendo o favoreciendo la susceptibilidad a ciertas enfermedades.

Comprender esta interacción huésped-microbiota, así como los mecanismos por los que se restablece el estado simbiótico de resistencia a la colonización por patógenos, es fundamental para entender las ventajas de las terapias dirigidas a la modulación de la microbiota intestinal, tales como el uso de probióticos. Estos agentes estimulan la respuesta inmune del huésped usando las mismas señales y el mismo camino que la microbiota intestinal residente. Los probióticos son útiles para disminuir la duración de la diarrea aguda por rotavirus y para prevenir la diarrea asociada a antibióticos, pero, no son útiles frente la diarrea bacteriana. Si bien generalmente se consideran un producto seguro, cuando el paciente a tratar presenta factores de riesgo, estos deben ser evaluados y analizar el riesgo/beneficio de su administración, en cada caso particular.

Palabras clave: *microbiota, diarrea, probióticos.*

Abstract

Gut microbiota develops with its host from birth. The microbiota shapes the development of the immune system and the immune system shapes the composition of the microbiota. Changes in the

structural and/or functional configuration of gut microbiota (dysbiosis) produce an alteration in the homeostasis with the host, thus favoring susceptibility to certain diseases.

Understanding this host-microbiota interaction and the mechanisms by which the symbiotic state of resistance to colonization by pathogens is restored, is essential to understand the benefits of the therapies aimed to manipulate the gut microbiota, such as the use of probiotics. These agents stimulate the host immune response by using the same signs and the same pathway that the one of the resident gut microbiota.

Probiotics are useful to reduce the duration of acute diarrhea caused by Rotavirus and to prevent antibiotic-associated diarrhea, but they are not useful against diarrhea of bacterial origin. Although usually considered as a safe product, if the patient presents risk factors, probiotic administration should be evaluated and the risk/benefit of their administration should be analyzed in each particular case.

Key words: *microbiota, diarrhea, probiotics.*

INTRODUCCIÓN

Se denomina microbiota intestinal (MI) a la comunidad de microorganismos que vive en el tracto gastrointestinal de un individuo, y que involucra tanto a bacterias, como células eucariotas y virus. Es decir, que cada individuo podría ser considerado no sólo como un conjunto de células humanas, sino también como un conjunto celular de numerosas especies simbióticas, que juntas constituyen un "ecosistema celular" del cuerpo humano.

De hecho, existen 100 billones de microbios en el tracto gastrointestinal humano, con un número creciente que va desde el colon proximal al colon distal. Cumplen una función esencial para la salud del individuo, siendo además relevantes para la función inmunológica del huésped, así como para el metabolismo, la termorregulación y la nutrición humana.²⁻⁶

A la totalidad de genomas y genes presentes en la MI se la denomina *Microbioma* y los 5 a 8 millones de genes microbianos son

-
- Sección Gastroenterología, Hepatología y Nutrición del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. El Palomar, Buenos Aires, Argentina.
 - Departamento Materno-Infantil. Hospital Universitario Austral. Pilar, Buenos Aires, Argentina.
 - División Promoción y Protección de la Salud. Área Epidemiología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. CABA, Argentina.

mucho más numerosos que los aproximadamente 20.000 genes humanos. Este conjunto de genes, incrementa nuestras posibilidades metabólicas más allá de lo que está codificado en nuestro genoma. Además de las implicancias genéticas ya descritas, la MI es capaz de secretar enzimas procesadoras de nutrientes y medicamentos. Durante el metabolismo de los alimentos y xenobióticos, el huésped y su MI coproducen una gran cantidad de moléculas pequeñas, contribuyendo el microbioma del intestino humano con el 36% de las moléculas pequeñas que se encuentran en la sangre humana.^{1,5,7,8,9} A modo de ejemplo, los ácidos grasos de cadena corta representan uno de los productos microbianos más importantes, ya que afectan a una amplia gama de funciones, incluyendo la motilidad intestinal, la proliferación de las células epiteliales, la señalización huésped-MI, el control del *pH* colónico, los procesos de utilización de energía y efectos sobre la propia composición de la MI.^{10,11}

La composición de la MI es un proceso dinámico y puede sufrir desequilibrios conocidos como *disbiosis*.

La *disbiosis* hace referencia a un cambio en la configuración estructural y/o funcional de la MI que produce una alteración en la homeostasis entre un huésped y la comunidad microbiana que este aloja.¹

Los factores ambientales como el uso de antibióticos, la dieta, el estrés, las enfermedades y el genoma del huésped, continuamente influyen la diversidad y la función de la MI con implicancias en la salud humana. Tal es así, que una disrupción de la MI (*disbiosis*) tiene intervención en la etiopatogenia de distintas enfermedades tan diversas como el cáncer, el asma, la obesidad, la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras.^{6,10,12,13} Comprender la forma en que se relacionan los cambios en la MI con el riesgo de enfermedad, así como los mecanismos por los cuales se restablece el estado de resistencia a la colonización por patógenos, resulta fundamental para entender las terapias dirigidas a la modulación de la MI, tal el caso de los probióticos.¹⁴

¿CÓMO SE ADQUIERE LA MI?

La MI se desarrolla conjuntamente con el huésped desde el nacimiento y está sujeta a interacciones complejas que dependen tanto

del genoma del huésped como del estilo de vida y de la nutrición.⁶

Si bien siempre se consideró que el intestino de un recién nacido era estéril, algunos artículos dan cuenta del aislamiento de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli*, en el meconio de recién nacidos sanos, lo cual lleva a pensar que durante el período prenatal pueda existir un flujo materno-fetal de bacterias comensales. De todas maneras, está claramente establecido que la MI del infante se siembra principalmente en el momento del parto y durante los primeros días de vida dependiendo de distintos factores, genéticos, características del parto, la microbiota materna y de la alimentación entre otros.^{15,16}

Las características del parto determinarán la exposición a microbios en el momento del nacimiento y debido a ello, los niños que nacen por vía vaginal, al pasar por el canal de parto, reciben el impacto de los gérmenes de la microbiota fecal y urogenital materna. Es así que adquieren comunidades bacterianas que se asemejan a la microbiota vaginal de su propia madre, con predominio de *Lactobacillus* y *Prevotella*.^{17,18}

Por su parte, los niños nacidos por cesárea se exponen a comunidades bacterianas similares a las encontradas en la superficie de la piel materna, con predominio de *Staphylococcus* spp, *Corynebacterium* spp y *Propionibacterium* spp, mostrando una incidencia menor de los géneros *Bacteroides* y *Bifidobacterium*.^{18,19}

En esta primera etapa, la composición de la MI es muy dinámica. En algunos casos, estos cambios en la composición se vinculan con diversas circunstancias de la vida tales como alimentación con fórmula y el uso de terapia antibiótica.²⁰

En los bebés alimentados con leche materna, la mayoría de los recuentos de Bifidobacterias aumentan rápidamente para constituir el 80-90% de la MI total. Los Lactobacilos y *Bacteroides* aumentan en menor medida, mientras que las Enterobacterias disminuyen. Estos lactantes además si son alimentados exclusivamente con lactancia materna, presentan una mayor abundancia de determinadas especies de *Bifidobacterium* especializadas en el metabolismo de los oligosacáridos de la leche humana.^{21,22}

En cambio en el caso de los lactantes ali-

mentados con leche de fórmula, éstos se colonizan con una flora más compleja, la cual consiste principalmente en Coliformes y *Bacteroides*, con una prevalencia significativamente menor de Bifidobacterias. Estos niños son además más frecuentemente colonizados por *E. coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides* y Lactobacilos.²²

Durante el destete y con la introducción de alimentos sólidos se inicia en el niño, el proceso de transición hacia una MI similar a la del adulto, caracterizada por una mayor diversidad de bacterias y aerobios facultativos que luego son acompañados por anaerobios estrictos, con aumento en la proporción de *Bacteroides*, *Veillonella* y *Fusobacterium*.^{16,21}

La composición de la MI se puede considerar esencialmente estable a lo largo de la edad adulta. Sin embargo, existen componentes que son dinámicos, y que están relacionados —como ya se mencionara—, con los cambios dietarios o estrés ambiental.³

Finalmente, en edades avanzadas se produce una alteración de las funciones fisiológicas intestinales, que afectan a la composición de la MI. En esta etapa, se aprecia un aumento en el número total de anaerobios facultativos y de las especies *Firmicutes*, con una disminución de *Bacteroides*, y de Bifidobacterias, especialmente en personas mayores de 60 años de edad, tiempo en el que comienza a disminuir la función del sistema inmune.²³

¿CÓMO INTERACTÚAN LA MI Y EL SISTEMA INMUNE?

El órgano con la función inmunitaria más importante del organismo es el intestino, ya que su mucosa cuenta con aproximadamente el 60% de las células inmunitarias. Su epitelio contiene centros germinales linfoides para la inducción de respuestas inmunitarias adaptativas y se especializa en captar y hacer un muestreo de los antígenos. Las interacciones entre la MI y el sistema inmune del huésped comienzan en el nacimiento, cuando la microbiota modela el desarrollo del sistema inmune y el sistema inmune a su vez modela la composición de la MI.^{6,24}

La MI modela al sistema inmune

La microbiota comensal tiene efectos importantes sobre el normal desarrollo de la inmunidad, jugando un papel crítico en el desarrollo de las estructuras linfoides orga-

nizadas y en la función inmunológica de las células del sistema inmune.

Además la MI proporciona señales que fomentan el desarrollo normal del sistema inmune e influyen en las respuestas inmunes posteriores. A modo de ejemplo, folículos linfoides aislados del intestino delgado no se desarrollan en ratones libres de gérmenes, siendo tales ratones deficientes en linfocitos secretores de IgA.²⁵

El sistema inmune controla a la microbiota intestinal a través de la estratificación y la compartimentalización

El sistema inmune intestinal enfrenta continuamente una enorme carga de microorganismos, controlando la exposición de las bacterias en los tejidos del huésped para disminuir la aparición potencial de patologías. Esto ocurre en dos niveles diferentes: primero, minimizando el contacto directo de las bacterias intestinales con la superficie de las células epiteliales (*estratificación*) y segundo, confinando a las bacterias penetrantes en sitios intestinales, limitando así su exposición al sistema inmune sistémico (*compartimentalización*).

Distintos efectores inmunes funcionan en conjunto para estratificar los microorganismos de la luz intestinal y minimizar el contacto de las bacterias con el epitelio. Esto incluye la capa mucosa, las proteínas epiteliales antibacterianas y la IgA secretada por las células plasmáticas de la lámina propia. La estratificación de las bacterias intestinales en el lado luminal de la barrera epitelial depende de la IgA secretoria. La IgA específica para las bacterias intestinales es producida con la ayuda de las células dendríticas (CD) que presentan un pequeño número de bacterias que penetran el epitelio. Estas CD cargadas de bacterias, interactúan con células B y T en las placas de Peyer, induciendo la producción de IgA por parte de las células B. La IgA hace *transcitosis**, atravesando el epitelio y depo-

* conjunto de fenómenos que permiten a una sustancia atravesar todo el citoplasma celular desde un polo al otro de la célula. Implica el doble proceso endocitosis-exocitosis. Es propio de células endoteliales que constituyen los capilares sanguíneos, transportándose así las sustancias desde el medio sanguíneo hasta los tejidos que rodean los capilares.

sitándose en la superficie apical. Luego, se aferran a las bacterias lumbinales previniendo la translocación de microorganismos a través de la barrera epitelial.^{25,27,28}

Por su parte, la *compartimentalización* es llevada a cabo por adaptaciones anatómicas únicas, que limitan la exposición de las bacterias comensales al sistema inmune. Algunos microorganismos son presentados por las CD intestinales, las cuales viajan hacia el nódulo linfático mesentérico a través de los vasos linfáticos intestinales pero no penetran más profundamente dentro del organismo. Esto compartimentaliza las bacterias vivas. Hay así una recirculación de las células B inducidas y de algunos subconjuntos de células T a través de los vasos linfáticos y del torrente sanguíneo, de nuevo hacia zonas de la mucosa, donde las células B se diferencian en células plasmáticas secretoras de IgA.

No obstante, aunque las bacterias están confinadas al lado luminal de la barrera epitelial, el gran número de bacterias intestinales hace que, ocasionalmente, el quiebre sea inevitable. Generalmente, los microorganismos comensales que penetran la barrera celular del epitelio del intestino, son fagocitados y eliminados por los macrófagos de la lámina propia.

En definitiva, el sistema inmune juega un papel central tanto en la conformación de la composición de la microbiota intestinal como en determinar su proximidad a los tejidos del huésped.^{19,25}

El sistema inmune juega un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis con las comunidades microbianas residentes, asegurando así que la relación huésped-microbiota se mantenga.

Una invasión oportunista del tejido del huésped por las propias bacterias residentes tiene consecuencias graves para la salud, como lo es en casos de sepsis. En síntesis, el sistema inmune tiene la función de proteger al organismo de los agentes patógenos, pero también la de albergar a las comunidades microbianas por los beneficios metabólicos que estas a su vez ofrecen.^{25,26}

¿QUÉ DIFERENCIA HAY ENTRE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS?

Los *probióticos* son microorganismos que, al ser ingeridos en cantidades apropiadas,

confieren un beneficio a la salud del huésped, ya sea directamente a través de interacciones con las células del huésped o indirectamente a través de efectos sobre los miembros de la microbiota. Pueden ser microorganismos vivos, preparaciones de células o componentes celulares microbianos.

Los microorganismos más utilizados como probióticos son los Lactobacilos y las Bifidobacterias, aunque también se encuentran disponibles preparaciones con levaduras, *E. coli* y *Bacillus spp.*^{1,24}

Los *prebióticos*, en cambio, son componentes dietarios, generalmente polisacáridos y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas, que nutren grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino, favoreciendo el crecimiento de las bacterias beneficiosas por sobre las patógenas. Los oligosacáridos de la leche humana serían el prototipo de prebiótico, ya que fomentan el crecimiento diferencial de Lactobacilos y Bifidobacterias en el colon de los recién nacidos alimentados con leche materna.²⁹ Por su parte, los *simbióticos* son combinaciones apropiadas de *prebióticos* y *probióticos*.

La simbiosis natural entre la MI y el huésped puede optimizarse mediante intervenciones nutricionales o farmacológicas en el ecosistema microbiano intestinal, los que disminuyen la población de microorganismos potencialmente patógenos y aumentando el número de bacterias anaerobias beneficiosas. Con este propósito, los probióticos pueden también ser agregados a la fórmula de diferentes tipos de productos: alimentos, medicamentos y suplementos dietéticos.

¿CUÁL ES EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS?

Los probióticos afectan al ecosistema intestinal estimulando los mecanismos inmunitarios de la mucosa, así como los no inmunitarios, a través de la competencia con potenciales patógenos. Los mecanismos inmunológicos y no inmunológicos que se activan por la interacción probiótico-huésped se describen en la *Tabla 1*.

Estos mecanismos son los que mediarían la mayoría de los efectos beneficiosos de los probióticos, incluyendo su utilidad para prevenir y reducir la gravedad y la duración de la diarrea en los niños, particularmente la diarrea causada por rotavirus y la asociada al

uso de antibióticos. En base a estas hipótesis es posible apreciar que los probióticos utilizan las mismas señales y el mismo camino para estimular la respuesta inmune, que las habitualmente utilizadas por las bacterias comensales del intestino.

Es importante destacar que los efectos de los probióticos dependen de cada cepa y de la dosis administrada.^{24,29,30}

¿Cuáles son los criterios que debe cumplir un probiótico?

Los criterios mínimos que deben cumplir los productos probióticos según un reciente estudio de revisión se describen a continuación en la *Tabla 2*.³¹

Probióticos y diarrea

Si bien la definición más utilizada ha sido la relacionada con la frecuencia de las deposiciones, la característica más importante es la disminución de la consistencia de las mismas, sobre todo en los primeros meses de vida.³²

En los países en vías de desarrollo, la diarrea aguda continúa asociándose con una gran morbilidad particularmente en los niños menores de 5 años, donde la diarrea se aprecia 2,5 mil millones de veces al año y causa el 15% de las muertes.^{33,34}

¿Cómo actúan los probióticos en la diarrea aguda infecciosa?

Existen tres mecanismos antipatogénicos de acción de los probióticos sobre la diarrea: antagonismo directo, inmunomodulación y exclusión.

La mayoría de los efectos de los probióticos han sido demostrados en estudios de experimentales y existen algunas evidencias de su efecto clínico en humanos.

La plausibilidad biológica que explica los efectos clínicos observados en humanos estaría relacionada al mecanismo de antagonismo directo, mediante el cual los probióticos matan o inhiben al patógeno para limitar la

Tabla 2. Criterios que debe cumplir un probiótico

Origen humano.
Estables frente al ácido gástrico y bilis.
Capacidad de adhesión al epitelio del tejido blanco.
Posibilidad de: persistir en tracto gastrointestinal.
Modular una respuesta inmune.
Producir sustancias antimicrobianas e influir en actividades metabólicas.
Ser viable para administrarse.
No presentar patogenicidad.

Tabla 1. Mecanismo de acción de los probióticos

Inmunológicos

- Inducción de la hiporespuesta a los antígenos alimentarios (tolerancia a proteínas alimentarias).
- Activación de los macrófagos locales: aumento de la presentación de antígenos a los linfocitos B e incremento en la producción de IgA secretoria.
- Modulación del perfil de citoquinas.

No inmunológicos

- Alteración del *pH* local para crear un ambiente desfavorable para los patógenos.
- Fagocitosis de los radicales superóxido.
- Digestión de los alimentos y competencia con eventuales patógenos por los nutrientes.
- Producción de bacteriocinas para inhibir a los patógenos.
- Incremento de la función de barrera intestinal.
- Estímulo de la producción epitelial de mucina.
- Modificación de las toxinas derivadas de patógenos.
- Competencia con los patógenos por la adherencia.

infección, secretando pequeñas moléculas o péptidos bioactivos con actividad antimicrobiana o bien limitando la expresión de los factores de virulencia tales como adhesinas o toxinas por *down-regulation*.³⁴

Otras de las hipótesis, ya mencionada es que los probióticos también pueden interactuar con el sistema inmune (*immunomodulación*) a fin de limitar la acción del patógeno. Estos efectos inmunomoduladores de los probióticos son específicos de cada cepa y especie. Finalmente, también el mecanismo de exclusión de los probióticos podría alterar el microambiente para prevenir el acceso de los patógenos a receptores de la mucosa intestinal, además de limitar la adherencia, entrada o translocación.³⁴

¿Los probióticos son realmente efectivos en la diarrea?

Como ya se enunció, existen estudios clínicos donde los probióticos han demostrado eficacia específicamente para el tratamiento y prevención de los cuadros de diarreas.

Probióticos y tratamiento de la diarrea aguda viral

Resulta evidente que muchos probióticos reducen la duración de la diarrea aguda, aunque vale la pena mencionar que los metanálisis actuales combinan ensayos con microorganismos de diferentes géneros, especies, cepas y dosis, por lo que proporcionan una información limitada sobre intervenciones terapéuticas específicas de cada probiótico. La mayoría de los estudios en gastroenteritis aguda, mostraron una reducción significativa en la duración media de la diarrea aguda viral fundamentalmente asociada a rotavirus en niños, en un tiempo entre 17 y 30 horas.^{34,40}

Probióticos y prevención de la diarrea

Con el objeto de evaluar la evidencia para el uso de probióticos en la prevención de la diarrea aguda, se realizó un metanálisis de los datos disponibles de 34 ensayos ciegos, aleatorizados y controlados con placebo. En este contexto, la eficacia del tratamiento con probióticos varió según el tipo de diarrea, con resultados de mayor significación para la diarrea asociada a antibióticos y diarrea aguda de diversas causas. Así, los probióticos redujeron significativamente la diarrea aso-

ciada a antibióticos en un 52% (IC 95% 35-65%) y la diarrea aguda de diversas causas en un 34% (8-53%). Al comparar la eficacia de los probióticos en la prevención de la diarrea aguda en los niños y en los adultos, se vio que la magnitud del efecto fue significativamente mayor en los niños con un valor de 57% (35-71%). Estos resultados podrían explicarse debido a la diferente composición de la microbiota de niños y adultos y a la mayor prevalencia de diarreas en la población pediátrica.^{41,44} Nuevamente, es importante destacar que la eficacia de los probióticos se relaciona con la causa de la diarrea, la cepa utilizada, la dosis, la administración temprana y la edad del huésped.

En síntesis, a la fecha, existen evidencias para sostener que los probióticos tienen eficacia para disminuir la duración de la diarrea aguda por infecciones virales específicamente rotavirus y para prevenir la diarrea asociada a antibióticos, y al momento de realizada esta revisión no han mostrado eficacia en el tratamiento de la diarrea aguda bacteriana.^{41,46}

PROBIÓTICOS Y SEGURIDAD

Los probióticos son productos generalmente reconocidos como seguros. Muchas especies de probióticos son residentes habituales del sistema digestivo humano, por lo que no presentan infectividad ni toxicidad y se han reportado muy pocas complicaciones con el uso de los mismos.^{24,47}

Cabe destacar que se ha cuestionado la seguridad de los probióticos en altas concentraciones y administradas a pacientes graves, por lo que el uso de probióticos en personas enfermas debe quedar restringido solo a las cepas e indicaciones con eficacia probada.²⁴

La mayoría de las cepas probióticas utilizadas como suplemento dietario no son tóxicas, patogénicas ni virulentas. En más de 70 estudios clínicos que involucraron a más de 4000 niños consumidores de fórmulas infantiles o alimentos conteniendo probióticos, no se han reportado eventos adversos relacionados a los probióticos.⁹

Por su parte, una extensa revisión sistemática de los informes de casos y ensayos en pacientes que recibían probióticos, que se recapituló en 52 artículos con un total de 4.131 pacientes en tratamiento con probióticos: sólo

3 ensayos, detallados en 20 informes, mostraron aumento de las complicaciones, los que fueron en gran medida de naturaleza no infecciosa y en pacientes con factores de riesgo para translocación bacteriana. De esto se desprende que existen pacientes con mayor riesgo de infección, que deben ser evaluados antes de recibir probióticos, siendo los más importantes los pacientes inmunocomprometidos. Por lo tanto, hasta que estén disponibles datos adecuados sobre cada cepa de probióticos, el uso de los mismos en pacientes inmunocomprometidos no puede ser recomendado.⁹

Otros pacientes que deben ser considerados como de riesgo son aquellos que presentan yeyunostomía, catéteres venosos centrales, valvulopatías, y deterioro severo de la barrera epitelial intestinal.⁴⁷

CONCLUSIONES

Existe un número importante de evidencias que destacan el proceso de interacción entre la microbiota y el huésped humano con implicancias en el proceso de salud, enfermedad.

De este modo se abren nuevas expectativas en el campo de la terapéutica y en el entendimiento de la patogenia de las enfermedades.

REFERENCIAS

- Gordon JL. Honor thy gut symbionts redux. *Science* 2012; 336(6086):1251-3.
- Sousa T, Paterson R, Moore V, et al. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *Int J Pharm* 2008; 363(1-2):1-25.
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148(6):1258-70.
- Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*—more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359(18):1932-40.
- Balter M. Taking stock of the human microbiome and disease. *Science* 2012; 336(6086):1246-7.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336(6086):1262-7.
- Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Is it time for a metagenomic basis of therapeutics? *Science* 2012; 336(6086):1253-5.
- Claus SP, Ellero SL, Berger B, et al. Colonization-induced host-gut microbial metabolic interaction. *MBio* 2011; 2(2):e00271-10.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(1):4680-7.
- Hood L. Tackling the microbiome. *Science* 2012; 336(6086):1209.
- Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med* 2011; 62:361-80.
- Couzin-Frankel J. Bacteria and asthma: untangling the links. *Science* 2010; 330(6008):1168.
- Pennisi E. Microbiology. Girth and the gut (bacteria). *Science* 2011; 332(6025): 32-3.
- Blumberg R, Powrie F. Microbiota, disease, and back to health: a metastable journey. *Sci Transl Med* 2012; 4(7):137.
- Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol* 2008; 159(3):187-93.
- Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5):1035S-45S.
- Mändar R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 1996; 69(1):30-5.
- Domínguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(26):11971-5.
- Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118(2):511-21.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5(7):e177.
- Saavedra JM. Use of Probiotics in Pediatrics: Rationale, Mechanisms of Action, and Practical Aspects. *Nutr Clin Pract* 2007; 22:351-65.
- Sela DA, Chapman J, Adey A, et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(48):18964-9.
- Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009; 9:123.
- Guarner F, Khan A, Garisch J, et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Probióticos y Prebióticos 2011; 1-29.
- Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336(6086):1268-73.
- McFall-Ngai M. Adaptive immunity: care for the community. *Nature* 2007; 445(7124):153.
- Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004; 303(5664):1662-5.
- Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, et al. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. *Science* 2000; 288(5474):2222-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional

- therapy. MMWR 2003; 52(No. RR-16):10-11.
30. Shanahan F. Probiotics and the immune response: how much can we expect? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39(3):S748-9.
 31. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, et al. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42(5):454-75.
 32. Pieścik-Lech M, Shamir R, Guarino A, et al. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37(3):289-303.
 33. Guarino A, Dupont C, Gorelov AV, et al. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: from evidence base to clinical practice. Expert Opin Pharmacother 2012; 13(1):17-26.
 34. Preidis GA, Hill C, Guerrant RL, et al. Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health. Gastroenterology 2011; 140(1):8-14.
 35. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2001; 47(1):43-50.
 36. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis 1998; 16(5):292-307.
 37. La Rosa M, Bottaro G, Gulino N, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study. Minerva Pediatr 2003; 55(5):447-52.
 38. Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37(1):22-6.
 39. Elstner CL, Lindsay AN, Book LS, et al. Lack of relationship of Clostridium difficile to antibiotic-associated diarrhea in children. Pediatr Infect Dis 1983; 2(5):364-6.
 40. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2004; (2):CD003048.
 41. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis 2006; 6(6):374-82.
 42. Tankanow RM, Ross MB, Ertel IJ, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of Lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhea. DICP 1990; 24(4):382-4.
 43. Grandy G, Medina M, Soria R, et al. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. BMC Infect Dis 2010; 10:253.
 44. Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. Curr Opin Gastroenterol 2009; 25(1):18-23.
 45. Davidson G, Barnes G, Bass D, et al. Infectious diarrhea in children: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35(2):S143-50.
 46. Toca M. Diarrea aguda y crónica. PRONAP 2012; 3:69-108.
 47. Floch MH. Probiotic safety and risk factors. J ClinGastroenterol 2013; 47(5):375-6.

RECIBIDO: 29 agosto 2014

APROBADO: octubre 2014

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar

*“Las derrotas han de salir a la luz y no ocultarse,
pues son las derrotas las que nos hacen personas.
Aquel que no llega a entender sus derrotas no aprenderá nada para el futuro”*

AKSEL SANDEMOSE,
escritor danés, 1899-1965
