

## Prebióticos, probióticos y alergia: actualidades

Loredo-Mayer A,\* Ignorosa-Arellano KR,\* Peña-Hernández S,\*  
Zárate-Mondragón FE,\* Cervantes-Bustamante R,\* Montijo-Barríos E,\*  
Cadena-León F,\* Toro-Monjaraz E,\* Ramírez-Mayans J\*

## RESUMEN

La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha incrementado de manera importante en los últimos años, de éstas principalmente la alergia alimentaria. Existe una disbiosis de la microbiota gastrointestinal generada por el tipo de dieta, vía de nacimiento (cesárea), el uso indiscriminado de antibióticos, la teoría de la higiene, entre otros. Esta disbiosis explica el porqué del aumento de las enfermedades alérgicas. El restablecimiento de la microbiota a través del uso de prebióticos y probióticos, representa una oportunidad para la prevención y/o manejo de estas enfermedades, dado su mecanismo de acción, principalmente a nivel del sistema inmune.

**Palabras clave:** Prebióticos, probióticos, alergia alimentaria, tolerancia, gastrointestinal microbiota, dermatitis atópica.

## ABSTRACT

*The prevalence of allergic diseases had increased significantly over the last decade, mainly food allergy. The explanation about this could be the dysbiosis of the gastrointestinal microbiota due to misuse of antibiotics, the type of diet, delivery mode (cesarean section), and the proposal of the hygiene hypothesis. The resilience of the gastrointestinal microbiota with prebiotics, probiotics, in the prevention or treatment of these diseases gives us a window of opportunities, because of their immunomodulatory effects.*

**Key words:** Prebiotics, probiotics, food allergy, tolerance, intestinal microbiota, atopic eczema.

## INTRODUCCIÓN

Sin lugar a dudas la prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado en los últimos años, especialmente la alergia a alimentos, y de ésta, principalmente la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) (*Figura 1*).<sup>1</sup> En general se acepta que la alergia alimentaria afecta al 8% de los niños mostrando su mayor prevalencia al año de edad.<sup>2</sup>

La APLV es el máximo exponente de la alergia a alimentos teniendo una incidencia de 2 a 7.5% en el primer

año de vida, y representando el 2% en los menores de cuatro años.<sup>3</sup>

Probablemente esto no sea nada más que el resultado del uso indiscriminado de antibióticos, por un lado, el tipo de dieta, la teoría de la higiene y el mayor nacimiento de niños por vía cesárea, entre otros factores de riesgo (*Cuadro 1*).<sup>4</sup>

Los tratamientos a base de dietas de eliminación del alérgeno responsable de la alergia alimentaria son, en la mayoría de las veces, prolongados, limitantes y difíciles de cumplir en general por parte de los padres y en su caso, del paciente.

\* Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

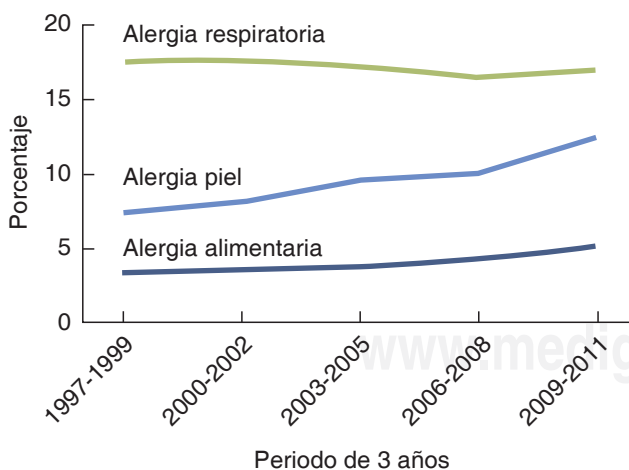
De tal manera que una ventana de oportunidad para el manejo de este tipo de padecimientos lo es el uso de probióticos con base en su efecto inmunomodulador.<sup>5</sup>

El origen de la primera respuesta alérgica es en la mayoría de los casos en el tracto gastrointestinal, siendo la alergia a alimentos un problema común (*Figura 2*).<sup>6</sup> Siguiendo el concepto expresado por Hipócrates hace miles de años en donde «todas las enfermedades comienzan en el tracto gastrointestinal».<sup>7</sup>

El objetivo del presente artículo es presentar un panorama general del uso de probióticos en las diferentes enfermedades alérgicas, así como sus indicaciones y efectividad.

### DEFINICIONES OPERACIONALES

- **Alergia alimentaria.** Reacción adversa en la salud que resulta de una respuesta inmunológica específica y reproducible desencadenada por la exposición al alimento, debe cumplir tres condiciones: contacto con alérgenos de alimentos, respuesta inmunológica, manifestaciones clínicas.<sup>8</sup>
- **Tolerancia.** Se define como cualquier mecanismo que impide una respuesta inmune potencialmente perjudicial, suprimiéndola o desplazándola hacia una respuesta no dañina (*Figura 3*).<sup>7,9,10</sup>
- **Teoría de la higiene.** Éste es un aspecto importante que explica en cierta forma el incremento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas, «los cambios en la microbiota GI han



Adaptado de: Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief*. 2013; (121): 1-8.

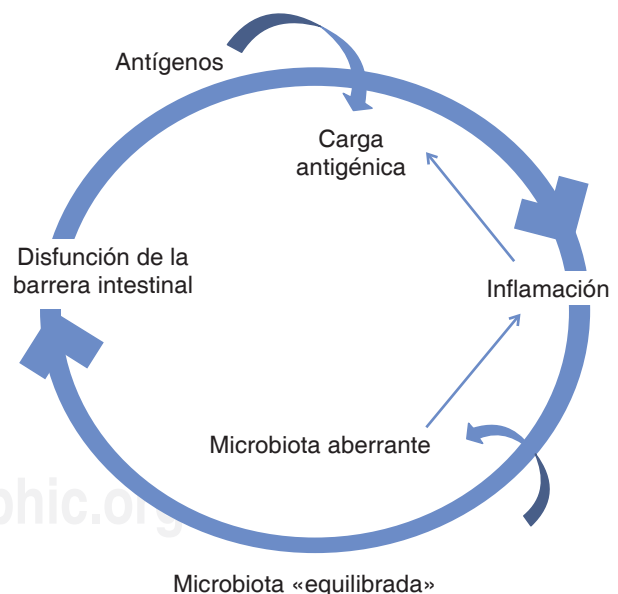
**Figura 1.** Porcentaje de niños de 0 a 17 años de edad en los Estados Unidos con alguna condición alérgica en un periodo de 1997 a 2011.

incrementado las enfermedades autoinmunes, ya que los humanos han perdido la protección de las bacterias que pueden suprimir respuestas alérgicas y a nivel pulmonar facilitar la tolerancia a alérgenos».<sup>11</sup>

### Cuadro I. Factores de riesgo para alergia alimentaria.

- Sobreuso de antiácidos
- Atopia (comorbilidad dermatitis atópica)
- Dieta alta en grasas (baja ingesta de omega-3)
- Genéticos (asociaciones familiares, HLA, genes específicos)
- Excesiva higiene
- Obesidad (estado inflamatorio)
- Raza/etnicidad (incrementado en asiáticos y niños afroamericanos)
- Consumo disminuido de antioxidantes
- Temporada de nacimiento
- Sexo (más en niños)
- Tiempo y vía de exposición de los alimentos (riesgo incrementado en exposición tardía de alérgenos)
- Insuficiencia de vitamina D
- Uso irracional de antibióticos (modificación de microbiota gastrointestinal)

Adaptado de: Grief SN. Food allergies. *Prim Care*. 2016; 43 (3): 375-391.



Adaptado de: Isolauri E, Salminen S; Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. Probiotics: use in allergic disorders: a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42 Suppl 2: S91-S96.

**Figura 2.** Ciclo alergia-microbiota.

Otra hipótesis importante, la cual es conocida como «old friends», plantea que la microbiota gastrointestinal (MGI) interviene en la maduración de las células dendríticas, promueve la diferenciación hacia linfocitos T reguladores (TGF beta-IL-10), así como la supresión de la respuesta inflamatoria por los antígenos de bacterias comensales; todo esto llevando a una inducción de la tolerancia alimentaria.<sup>12</sup>

**EFFECTO ANTIALÉRGICO DE PROBIÓTICOS**

El efecto antialérgico de los probióticos depende y/o está en relación directa con cuatro factores:

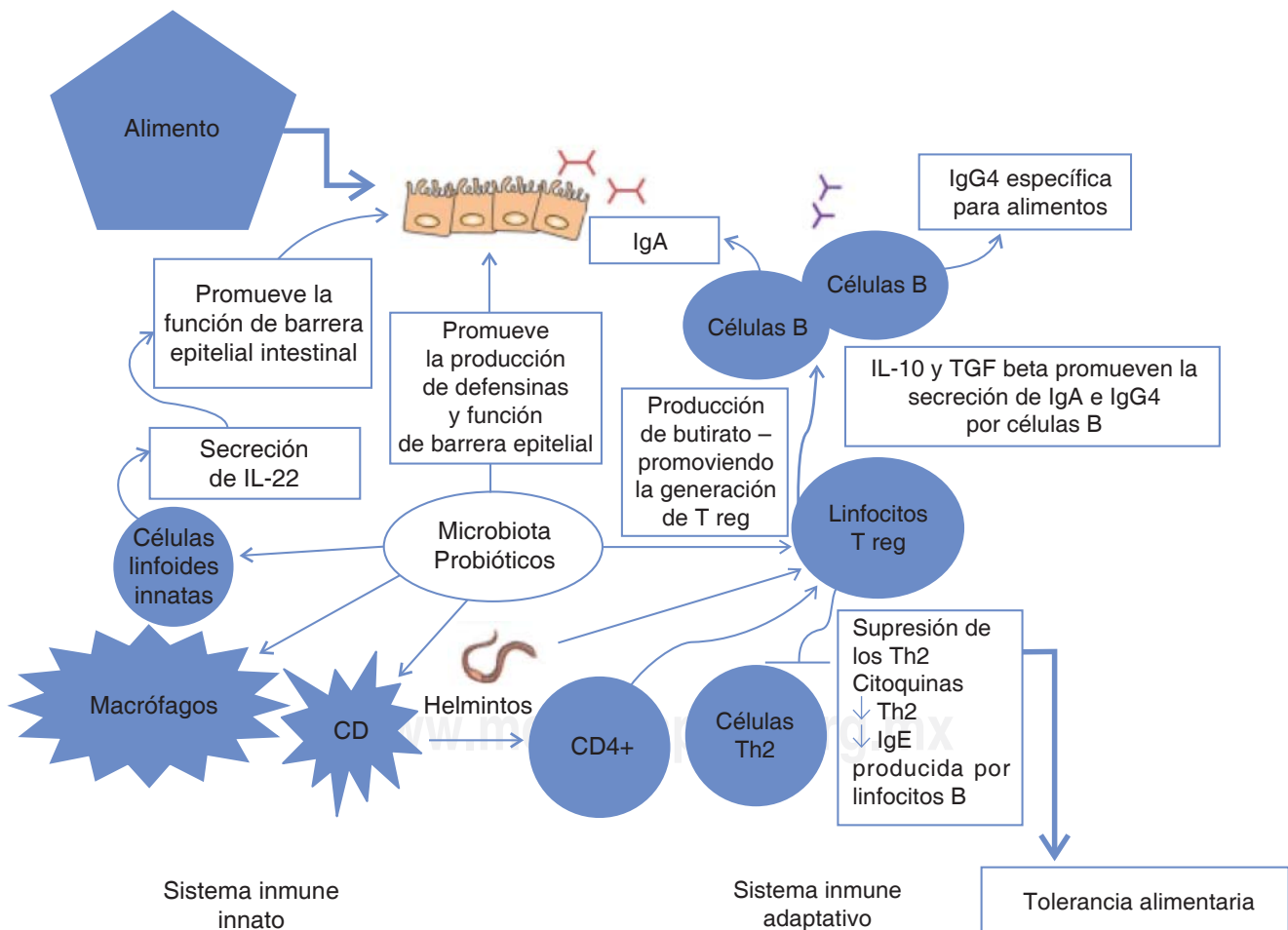
- 1) Cepa microbiana específica.
- 2) Tipo de producto.
- 3) Respuesta inmunológica específica del huésped.

- 4) Producción de Th-2, IL4, IL5 e IL13 que promueven la secreción de IgE y eosinofilia.<sup>6</sup>

**MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS**

Con la finalidad de conocer el mecanismo de acción y efecto inmunomodulador de los probióticos, en el *cuadro II* se muestran los mismos haciendo hincapié en su acción en el sistema inmune.<sup>13</sup>

Como es sabido, uno de los mecanismos relevantes de los probióticos, lo es el estímulo hacia los receptores tipo Toll, cuya principal función consiste en recorrer la lámina propia del intestino, censando para ir identificando al antígeno y presentarlo a la célula presentadora de antígenos y de ahí promover la respuesta inmunológica (*Figura 4*).<sup>14</sup>



Aptado de: Iweala OI, Burks AW. Food allergy: our evolving understanding of its pathogenesis, prevention, and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16 (5): 37.

**Figura 3.** Tolerancia alimentaria.

El uso de probióticos y prebióticos ha sido utilizado en diversas patologías alérgicas, dentro de las que se encuentran:<sup>15</sup>

- Dermatitis atópica.
- Rinitis alérgica.
- Asma bronquial.
- Alergia alimentaria, así como APLV.
- Cólico.

Aunque el niño con cólico, puede obedecer a diferentes causas dada la relación con la APLV y el mismo, consideramos conveniente incluirlo en esta revisión.

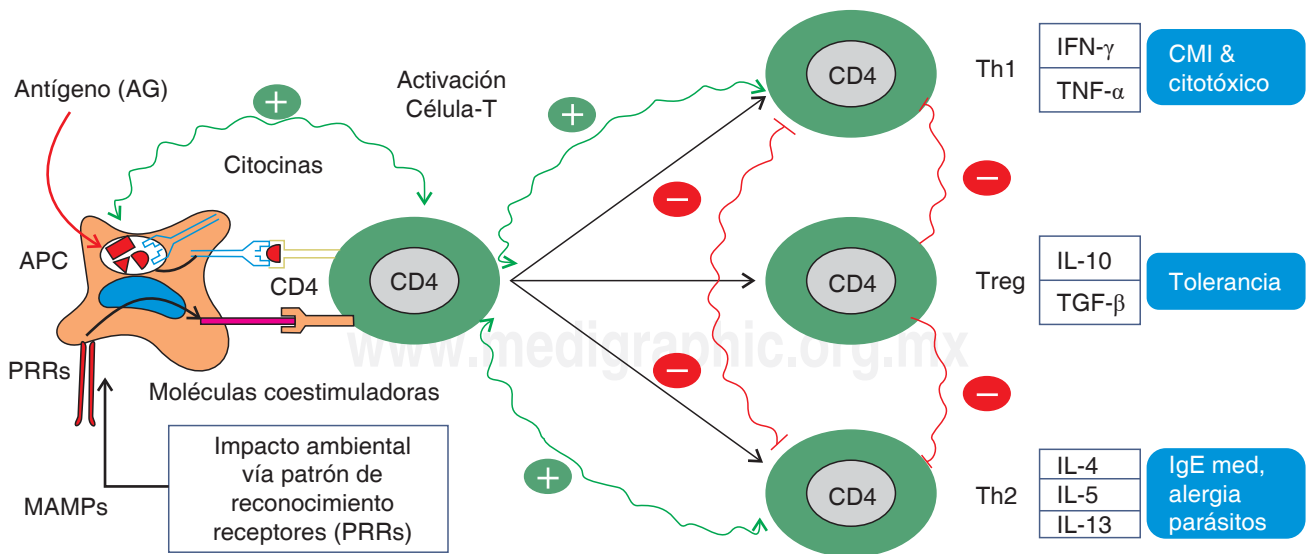
**DERMATITIS ATÓPICA**

La MGI de niños con dermatitis atópica ha sido estudiada y en el caso del eccema asociado con IgE elevada presentando una disminución total de la diversidad de

**Cuadro II. Efecto de probióticos en el sistema inmune.**

	Vía	Actividad en modelos experimentales y parámetros clínicos	Efectos inmunomoduladores
Efectos locales	Receptores tipo Toll-like	Efectos antiinflamatorios mediados por TLR-9	Disminución de respuesta Th2
	Enterocitos	Disminución de señalización celular	Inmunosupresión local
	Células dendríticas (CD)	Incremento de actividad de CD en intestino	Mecanismos de tolerancia local
	T reguladores	Producción de células TGF-B e IL10	Células dendríticas tolerogénicas
Efectos sistémicos	Células B	Incrementa producción de IgA	Incremento local de TGF-B, inducción de IgA, actividad T reguladora, CD tolerogénicas
	Células T	Inducción Th1	Reducción sistémica de carga antigénica
	Barrera mucosa	Incrementa regeneración e integridad de la barrera intestinal, promueve secreción de moco	Reducción respuesta Th2
	Células T	Inducción Th1	Disminuye permeabilidad intestinal para alérgenos/antígenos
	Células B	Incrementa producción de IgA en sitios distales	Reducción respuesta Th2
	Monocitos	Mejora circulación de monocitos	Incrementa inmunidad antimicrobiana

Adaptado de: Felesko W, Jaworska J. *Probiotics and prebiotics in immune modulation*. Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases. Elsevier; 2013.



Adaptado de: Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet*. 2010; 376 (9743): 835-843.

**Figura 4. Tracto gastrointestinal sistema inmunológico adaptable (adquirido).**

la misma.<sup>16</sup> Se sabe que al mes tienen una disminución significativa de bacteroidetes en tanto que a los 12 meses de proteobacterias; lo que conlleva a una disminución de la diversidad de la microbiota durante el primer año de vida asociada al desarrollo de eccema.<sup>16</sup> Chang y colaboradores mediante una revisión sistemática evaluaron el efecto de probióticos/simbióticos sobre el índice de severidad de dermatitis atópica (SCOREAD) en 257 ensayos clínicos; se observó una disminución de dicho índice en el grupo que usó simbióticos comparado con placebo.<sup>17</sup>

En el metaanálisis de Zhan y cols., se muestra que no hay un efecto significativo en el tratamiento, aunque sí para la prevención de atopia con el uso de probióticos en el periodo prenatal y postnatal.<sup>18,19</sup>

Asimismo, Cuello y cols.,<sup>20</sup> reportaron que el uso de probióticos durante el último trimestre del embarazo, la lactancia, así como en pacientes lactantes, confieren un efecto de protección hacia el desarrollo de eccema, con un RR de 0.71, 0.57 y 0.80 respectivamente.

#### PROBIÓTICOS: ASMA Y RINITIS ALÉRGICA

Con relación a la efectividad de probióticos en el asma se comprobó que no hay un efecto significativo con la suplementación de éstos.<sup>20,21</sup>

#### PROBIÓTICOS Y ALERGIA ALIMENTARIA

La MGI presenta cambios importantes en niños con alergia alimentaria en donde se ve un aumento significativo del grupo *Clostridia* y *S. aureus* con una disminución de bifidobacterias y enterococos.<sup>22</sup>

Nermes y colaboradores realizaron una revisión en donde reportan los efectos que tienen los diferentes probióticos como *L. rhamnosus* GG, *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium lactis* sobre la tolerancia, prevención de alergia alimentaria y eccema; demostrando una disminución en los síntomas.<sup>7,23</sup>

De acuerdo con el metaanálisis de Tsaouri y cols., con relación al uso de probióticos en alergia alimentaria, se muestra el efecto de diferentes cepas ya sea solas o en combinación (*L. rhamnosus* GG, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium lactis*) mostrando en algunos casos un efecto positivo para la adquisición de tolerancia hacia algunos alimentos.<sup>24</sup>

En un ensayo clínico, Canani y colaboradores, establecieron la relación de *Lactobacillus rhamnosus* GG con el aumento de la población de cepas de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, en especial de butirato, en pacientes pediátricos con alergia alimentaria, lo cual se asocia con una adquisición temprana de tolerancia alimentaria.<sup>25</sup>

#### PROBIÓTICOS Y CÓLICO INFANTIL

Existe controversia en cuanto al uso de probióticos y cólico. Szajewska y colaboradores,<sup>26</sup> en una revisión sistemática reportan que el uso de *Lactobacillus reuteri* en forma conjunta con la alimentación al pecho materno muestran una reducción del tiempo del llanto de 43 a 21 minutos al día; asimismo un efecto similar se ha reportado, cuando se usa una mezcla de probióticos, simbióticos (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *L. acidophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*) en combinación con fructo-oligo-sacáridos (FOS) en comparación con placebo dando como resultado una reducción de más del 50% del llanto diario durante 30 días. En cuanto al uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG y cólico, al compararlo con placebo en un ensayo clínico controlado, no se encontró ningún efecto significativo.<sup>26</sup>

#### SEGURIDAD EN EL USO DE LOS PROBIÓTICOS

En general se reporta que el uso de probióticos es una práctica segura, sin embargo, se han reportado posibles complicaciones principalmente: bacteremia, sepsis y endocarditis; asimismo existe el reporte de casos de translocación bacteriana; sin embargo, estos efectos indeseables son poco comunes y se han asociado al empleo de los mismos en pacientes con estado de inmunosupresión y con la presencia de accesos venosos centrales. Finalmente, se reporta también la posibilidad de transferencia de resistencias bacterianas en la MGI.<sup>12</sup>

#### CONCLUSIONES

Hasta la fecha no existe una recomendación que apoye el uso de probióticos y/o prebióticos en el tratamiento o prevención de alergia alimentaria, rinitis alérgica y asma.

Son necesarios más estudios clínicos con un mayor número de pacientes para poder sustentar la evidencia preventiva o curativa de los probióticos en alergia.

A pesar de que existe evidencia que apoya el impacto en la MGI en el sistema inmune, hasta el momento sólo existe evidencia que apoya el uso de probióticos para el tratamiento y prevención de la dermatitis atópica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief*. 2013; (121): 1-8.
2. Sampson HA. Food allergy: past, present and future. *Allergol Int*. 2016; 65 (4): 363-369.
3. Mousan G, Kamat D. Cow's milk protein allergy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016; 55 (11): 1054-1063.
4. Grief SN. Food allergies. *Prim Care*. 2016; 43 (3): 375-391.
5. Vernocchi P, Del Chierico F, Fiocchi AG, El Hachem M, Dallapiccola B, Rossi P et al. Understanding probiotics' role in

- allergic children: the clue of gut microbiota profiling. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15 (5): 495-503.
6. Isolauri E, Salminen S; Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. Probiotics: use in allergic disorders: a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42 Suppl 2: S91-S96.
  7. Nermes M, Salminen S, Isolauri E. Is there a role for probiotics in the prevention or treatment of food allergy? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13 (6): 622-630.
  8. Montijo-Barrios E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans JA, Anaya-Florez MS, Arredondo-García JL, Azevedo-Tenorio I et al. Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV). *Rev Invest Clin*. 2014; 66 (Supl. 2): S9-S72.
  9. Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells. *Microbes Infect*. 2001; 3 (11): 947-954.
  10. Iweala OI, Burks AW. Food allergy: our evolving understanding of its pathogenesis, prevention, and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016; 16 (5): 37.
  11. Kuo CH, Kuo HF, Huang CH, Yang SN, Lee MS, Hung CH. Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: an update from the perspective of the hygiene hypothesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013; 46 (5): 320-329.
  12. Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, Licari A, Marseglia A, Leoni MC et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr*. 2013; 39: 47.
  13. Felesko W, Jaworska J. *Probiotics and prebiotics in immune modulation*. Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases. Elsevier; 2013. pp. 357-360.
  14. Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet*. 2010; 376 (9743): 835-843.
  15. Ismail IH, Licciardi PV, Tang ML. Probiotic effects in allergic disease. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49 (9): 709-715.
  16. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129 (2): 434-440, 440.e1-2.
  17. Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, García-Romero MT. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr*. 2016; 170 (3): 236-242.
  18. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015; 70 (11): 1356-1371.
  19. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: A PRISMA-Compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (8): e2562.
  20. Cuello-García CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Núñez JJ, Terracciano L et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136 (4): 952-961.
  21. di Mauro G, Bernardini R, Barberi S, Capuano A, Correria A, De' Angelis GL et al. Prevention of food and airway allergy: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Paediatrics, the Italian Society of Paediatric Allergy and Immunology, and Italian Society of Pediatrics. *World Allergy Organ J*. 2016; 9: 28.
  22. Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol*. 2004; 12 (12): 562-568.
  23. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30: 1604-1610.
  24. Tsabouri S, Priftis KN, Chaliasos N, Siamopoulou A. Modulation of gut microbiota downregulates the development of food allergy in infancy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014; 42 (1): 69-77.
  25. Berni-Canani R, Sangwan N, Stefka AT, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*. 2016; 10 (3): 742-750.
  26. Szajewska H, Dryl R. Probiotics for the management of infantile colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 63 Suppl 1: S22-S24.

Dirección para correspondencia:  
 Dra. Karen Rubí Ignorosa Arellano  
 Departamento de Gastroenterología  
 y Nutrición Pediátrica,  
 Instituto Nacional de Pediatría.  
 Insurgentes Sur 3700-C,  
 Coyoacán, Insurgentes Cuicuilco,  
 04530, Ciudad de México.  
 Teléfono: 1084 0900 ext. 1288  
 E-mail: karenignorosa@gmail.com