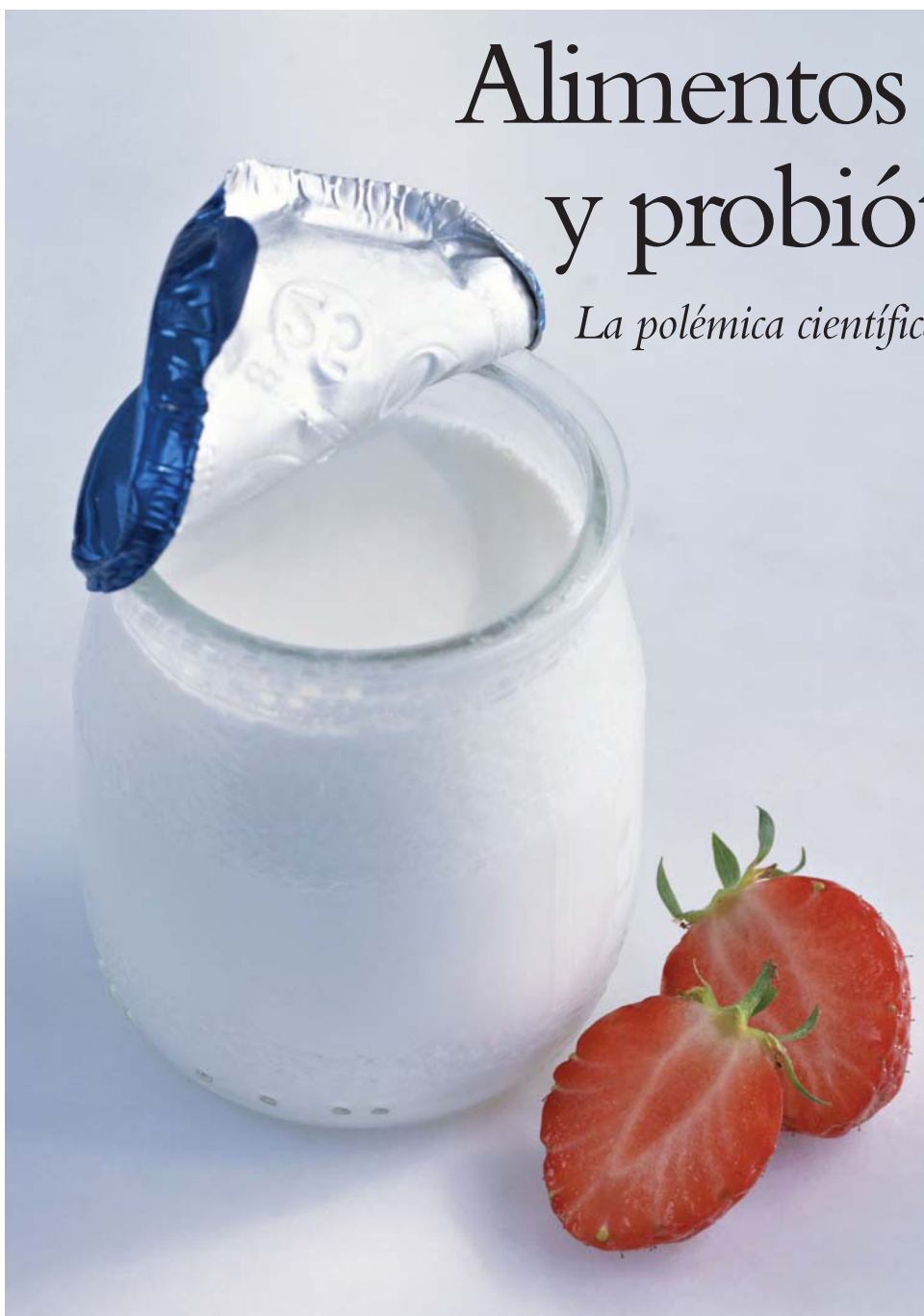


Alimentos prebióticos y probióticos

La polémica científica sobre sus beneficios



En la actualidad los alimentos funcionales están muy presentes en nuestra alimentación. Algunos de ellos, como el yogur, se vienen utilizando desde hace muchos años y aún sigue siendo un elemento muy habitual de nuestra dieta, ya que posee muchas propiedades nutricionales. Recientemente, sin embargo, los intereses comerciales han propiciado que se haya intentado confundir al consumidor. Actualmente, se está poniendo en duda si algunos alimentos realmente tienen los efectos probióticos que todo el mundo daba por supuestos.

El intestino actúa como punto de entrada de nutrientes hacia la circulación y como barrera contra toxinas de distintos orígenes, tanto exógenas como endógenas (residuos bacterianos, antígenos de alimentos, productos de degradación del metabolismo). Cuando se altera la integridad

intestinal, se modifica la permeabilidad del intestino y se puede perder esta capacidad de barrera contra antígenos o microorganismos patógenos. Los factores que más influyen en la integridad intestinal son: los microorganismos intestinales y la mucosa intestinal, factores ambos muy condicionados por nuestra alimentación.

EVA GIMENO CREUS
DOCTORA EN FARMACIA.



Ecología intestinal

La microflora intestinal está formada por 100 billones de bacterias de aproximadamente 400 especies distintas. El intestino grueso, en concreto, es el que alberga el 95% de las bacterias de nuestro cuerpo. La microbiota intestinal se empieza a constituir tras el nacimiento. Las primeras bacterias que colonizan el tubo digestivo son aeróbicas, principalmente *E. coli* y otras del género *Lactobacillus*. Posteriormente, y de modo progresivo, se van estableciendo especies anaerobias, en especial los géneros *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium* y *Bifidobacterium*. A partir de los 2 años de vida la microflora que se ha establecido es casi definitiva y permanece muy estable durante la vida del individuo. Evidentemente, puede haber alteraciones transitorias derivadas del uso de antibióticos o de cambios en la alimentación, pero éstas suelen ser reversibles.

En un intestino con un funcionamiento óptimo conviven en equilibrio poblaciones de bacterias beneficiosas (bifidobacterias, *Lactobacillus*, *E. coli* no patógena) con otras patógenas (*E. coli* hemolítica, *Clostridium perfringens*, *Campylobacter*, *Listeria*), tal y como se observa en la tabla 1. Actualmente, se sabe que un desequilibrio en esta microflora puede originar o favorecer el desarrollo de algunas enfermedades, como por ejemplo el cáncer (tabla 2). Se ha observado que los agentes potencialmente carcinógenos de algunos alimentos (pigmentos, aflatoxinas, pesticidas, nitritos) y otros agentes carcinógenos pueden ser bioactivados por sistemas enzimáticos de las bacterias intestinales. Esta bioactivación se ve favorecida cuando hay un desequilibrio en la microflora intestinal. Por ello, es muy importante apoyar nutricionalmente a nuestras bacterias intestinales favorables, lo que se puede conseguir al ingerir dos tipos de alimentos: los prebióticos y los probióticos. Los prebióticos son productos alimenticios no digeribles que estimulan el crecimiento de especies bacterianas simbióticas ya presentes en el colon. Por otro lado, los probióticos son aquellos alimentos o suplementos que contienen microorganismos vivos, que se pueden utilizar para modificar o mejorar el equilibrio bacteriano intestinal y favorecer la salud del huésped.

Apoyo nutricional de la mucosa intestinal

La mucosa intestinal está formada por enterocitos y colonocitos, y una de sus principales funciones es la de hacer de barrera y evitar que los microorganismos patógenos o los antígenos pasen a la circulación. Cuando se destruye la mucosa, se altera la permeabilidad de la pared intestinal, por lo que bacterias, toxinas o restos de alimentos no digeridos pueden atravesarla. Se ha sugerido en numerosas ocasiones que una dieta desequilibrada y la alteración de las bacterias intestinales pueden dar lugar a una alteración de la permeabilidad. Por ejemplo, una dieta pobre en fibra alimentaria puede dar lugar a un menor peristaltismo y a un retardo en el

Tabla 1. Clasificación de las principales bacterias intestinales

CON PROPIEDADES PREDOMINANTEMENTE SALUDABLES
• Bifidobacterias
• <i>Lactobacillus</i>
• <i>Eubacterium</i>
CON COMBINACION DE PROPIEDADES SALUDABLES Y VIRULENTAS
• <i>Bacteroidaceae</i>
• <i>Peptococcaceae</i>
• <i>Escherichia coli</i>
• <i>Streptococcus</i>
CON PROPIEDADES PREDOMINANTEMENTE VIRULENTAS
• <i>Veillonella</i>
• <i>Clostridium perfringens</i>
• <i>Staphylococcus</i>
• <i>Proteus</i>

tránsito intestinal del alimento, lo que, a su vez, también provoca una alteración del equilibrio bacteriano. Además, la fibra alimentaria, en particular la soluble, cuando es metabolizada por la microflora intestinal da lugar a ácidos grasos de cadena corta (principalmente butirato, acetato y propionato), que son los combustibles preferidos de las células intestinales. Concretamente, el ácido butírico o butirato es el combustible preferido de los colonocitos y sólo se produce por la fermentación de la fibra alimentaria que realizan las bacterias beneficiosas, principalmente las bifidobacterias. El propionato y el acetato, por su parte, son utili-

Tabla 2. Principales funciones de la microflora intestinal

PROPIEDADES SALUDABLES
• Síntesis de vitaminas (B ₂ , K, tiamina y riboflavina), ácidos grasos de cadena corta y proteínas, que en parte son absorbidos y utilizados por nuestras células
• Complementación del proceso digestivo y de absorción
• Protección frente al sobredesarrollo y frente a la infección por microorganismos exógenos, como bacterias patógenas y levaduras (efecto barrera)
• Estimulación y modulación del sistema inmunitario
PROPIEDADES VIRULENTAS
• Producción de sustancias putrefactas (amoníaco, sulfuro de hidrógeno, aminos, indoles) que pueden producir, tanto diarrea como estreñimiento y, si son absorbidas, contribuir en distintos problemas del huésped: arteriosclerosis, hipertensión, enfermedades autoinmunitarias, trastornos hepáticos, etc.
• Producción de toxinas
• Producción de carcinógenos
• Estimulación del establecimiento de estados patológicos: diarreas, gastroenteritis, etc.



zados mayoritariamente por el hígado. En cuanto a los enterocitos (células del intestino delgado) prefieren los productos secundarios de este metabolismo como la glutamina, el glutamato o el acetoacetato.

El uso de antibióticos de amplio espectro ejerce un impacto negativo sobre la integridad intestinal, ya que

elimina, tanto a las bacterias patógenas como a las beneficiosas. Por ello, una medida recomendable cuando se sigue un tratamiento antimicrobiano es incrementar la ingestión de alimentos probióticos como el yogur, para restablecer, lo antes posible, la microflora saludable que ha sido devastada.

Prebióticos

Son aquellos alimentos que contienen sustratos que nutren la microflora intestinal beneficiosa para el huésped. Son ejemplos de estos alimentos la fibra alimentaria, en concreto los fructooligosacáridos (FOS), que están actualmente muy de moda. Éstos están formados por azúcares simples de cadena corta (de 3 a 10 unidades de azúcar), de las que por lo menos 2 son fructosa. Se dividen en tres categorías, según el número de unidades de fructosa que contienen. Los enlaces de estos azúcares no pueden ser hidrolizados por las enzimas del intestino delgado, de manera que no pueden ser absorbidas por éste y pasan al intestino grueso, en el que pueden estimular selectivamente el crecimiento de bacterias beneficiosas, como las bifidobacterias y *Lactobacillus*, lo que da lugar a una reducción de bacterias patógenas como *Salmonella* y *Clostridium*. Algunos estudios han demostrado que una ingestión elevada de FOS puede disminuir la actividad glucuronidasa beta, enzima del intestino que puede convertir a los procarcinógenos en carcinógenos. Encontramos FOS en la miel, la cerveza, cebolla, espárragos, centeno, avena, alcachofas, plátanos y la chicoria. Otros componentes de la fibra alimentaria como la pectina, la hemicelulosa y la inulina también funcionan como prebióticos y estimulan la producción de ácidos grasos de cadena corta. El contenido de FOS es muy variable y puede ir desde un 1-4% en el trigo a un 20% en la chicoria. La diferencia entre los distintos tipos de FOS está en el grado de polimerización. Todos ellos se pueden utilizar en una amplia gama de productos, tanto por sus propiedades tecnológicas como nutricionales. Tecnológicamente se utilizan como texturizantes, ligantes de agua y, sobre todo, como sustitutivos de las grasas y azúcares (juntamente con edulcorantes), lo que sirve para dar consistencia a distintos «productos bajos en calorías». Se suelen encontrar, entre otros, en productos lácteos, productos de panadería, en helados y salsas *light*.

Desde el punto de vista nutricional, desde hace unos años, se promocionan suplementos o alimentos ricos en inulina u otros FOS por sus propiedades prebióticas. Éstos llegan al colon intactos, porque resisten la hidrólisis estomacal y la digestión en el intestino delgado.

La ingestión de alimentos prebióticos o probióticos debe hacerse en el marco de una alimentación variada y equilibrada



Allí, son fermentados por la microflora colónica y dan lugar a ácidos grasos de cadena corta, que al absorberse sólo aportan 1,5 kcal/g (de aquí su bajo valor calórico). Así, el consumo de FOS además de no aportarnos muchas calorías tiene un efecto prebiótico, porque modula la flora intestinal de forma beneficiosa. Este efecto tiene, a su vez, otras consecuencias fisiológicas, tanto en el colon como sistémicas (tabla 3). Una de ellas es el efecto sobre la absorción de minerales, como por ejemplo el incremento de la absorción de calcio y magnesio, lo que repercute positivamente en la salud de los huesos y dientes, entre otros. Sin embargo, estos efectos son muy controvertidos y necesitan ser demostrados en estudios clínicos bien diseñados. En general, se acepta que se debe consumir más de 2 g diarios de estos FOS para percibir sus efectos prebióticos, lo que es difícil de conseguir con una dieta convencional. Lo que sí está claro es que el uso de productos enriquecidos no debería nunca sustituir el consumo de fibra contenida «naturalmente» en frutas y verduras. ■

Tabla 3. Ventajas que se atribuyen al consumo de alimentos prebióticos

- Mejor absorción de calcio y magnesio
- Mantenimiento de la salud de huesos y dientes
- Mejora del sistema inmunitario
- Mantenimiento de la integridad intestinal y restricción de las bacterias patógenas
- Ayuda a disminuir las concentraciones de colesterol (incrementa el colesterol eliminado en las heces)

Probióticos

Otro método para apoyar la integridad intestinal es intentar restituir la población intestinal al ingerir directamente los microorganismos beneficiosos vivos, es decir, los probióticos, como *Lactobacillus* y bifidobacterias. En general, se admite que los probióticos son microorganismos vivos que sobreviven al paso por el tracto gastrointestinal y que ejercen efectos beneficiosos sobre la salud de quien los consume, especialmente, por su capacidad de contribuir a mejorar el equilibrio microbiano intestinal. Éstos compiten por los nutrientes y por los sitios de adhesión, e inhiben la proliferación de microorganismos patógenos. También estas especies pueden sintetizar ácidos orgánicos que reducen el pH intestinal y retardan el crecimiento de bacterias patógenas sensibles al pH. Los productos lácteos fermentados, como el yogur, el kefir y preparados, alimentos o suplementos probióticos, contienen *Lactobacillus*, bifidobacterias y otras formas bacterianas beneficiosas. Otro tipo de alimentos fermentados como la *chucruta* también se cultivan con cepas de *Lactobacillus*. Sin embargo, es muy variable el número de microorganismos viable en los productos probióticos comerciales.

El interés en el consumo de leches fermentadas con microbios vivos ha crecido mucho con el propósito de mantener la salud y quizás, prevenir o tratar enfermedades. Hay varios motivos que han llevado a este consumo. Uno de ellos, es el interés por los «alimentos sanos» y otro, en la práctica clínica, al intentar tratamientos alternativos a los antibióticos. El yogur se considera uno de estos alimentos sanos en la cultura popular occidental. En los últimos años, con vistas a la aplicación de la fabricación de leches fermentadas, se han estudiado varios tipos y cepas de bacterias no patógenas que sobreviven a la digestión ácida y biliar. Los microorganismos más utilizados son *Lactobacillus* y bifidobacterias, que se valoran como una alternativa profiláctica y terapéutica a distintas situaciones gastrointestinales y sistémicas, como la intolerancia a la lactosa, las enfermedades diarreicas, las alergias alimentarias y la inmunomodulación, entre otras (tabla 4).

Tabla 4. Efectos beneficiosos que pueden ejercer los probióticos sobre el organismo

- Mejora de la digestibilidad de la lactosa
- Regulación del tránsito intestinal
- Mejora de la respuesta inmunitaria
- Puede «ayudar» a prevenir el cáncer
- Regulación de los valores de colesterol plasmáticos
- Modulación de las enfermedades atópicas

A continuación pasamos a comentar los efectos beneficiosos que pueden ejercer los probióticos sobre el organismo.

Digestibilidad de la lactosa

En general, el yogur y las leches fermentadas con probióticos son mejor toleradas que la leche por las personas intolerantes a la lactosa. Una buena parte de la población adulta presenta esta intolerancia a la lactosa, que se debe a una disminución de la actividad de la enzima lactasa en la mucosa intestinal. La lactosa no digerida produce un efecto osmótico en la luz intestinal y, al llegar al intestino grueso, es fermentada por la biota nativa, lo que da lugar a la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (acetato, lactato, butirato) y gas (CO₂, metano e hidrógeno). Esta secuencia da lugar a los síntomas de la intolerancia: flatulencia, dolor abdominal y diarrea.

La mayoría de probióticos sintetizan beta-galactosidasa, que también puede hidrolizar a la lactosa, con lo que pueden ayudar a paliar estos síntomas.

Alteraciones del tránsito intestinal

Algunas leches fermentadas con bifidobacterias son capaces de reducir el tiempo de tránsito intestinal entre un 10 y un 22%, dependiendo de la dosis, lo que es beneficioso para las personas que tienen tendencia a presentar estreñimiento. Por otro lado, también modulan el tránsito a las personas que tienen tendencia a presentar diarreas. Así, se ha observado en numerosos estudios que existe una menor incidencia de episodios, y una menor duración de éstos, en personas que ingieren probióticos, tanto en diarreas infantiles, diarrea del viajero, la asociada con el consumo de antibióticos o la causada por la maldigestión de la lactosa. Un metaanálisis reciente de 9 estudios ha demostrado una disminución de entre el 61 y el 65% del riesgo de diarrea asociada a antibióticos.

Mejora de la respuesta inmunitaria

Se ha demostrado en animales que el tejido linfoide asociado al intestino aumenta su capacidad de respuesta a patógenos, cuando el intestino recibe probióticos durante un tiempo continuado. Los probióticos, además de frenar el desarrollo de patógenos, refuerzan la acción del intestino como barrera, con lo que evitan que los microorganismos perjudiciales puedan pasar al torrente circulatorio. También aumentan la actividad de linfocitos y macrófagos, y estimulan la respuesta inmunitaria humoral al aumentar la producción de α -interferón (con efectos antivíricos, profilácticos y activadores de las células NK), lo que mejora la permeabilidad intestinal alterada con la inflamación.



Cáncer

Estudios epidemiológicos recientes han encontrado una relación inversa entre el riesgo de presentar diversos tipos de cáncer y el consumo de dietas que incluyen alimentos probióticos. Estos pueden reducir las enzimas que transforman los procarcinógenos en carcinógenos e inhibir el desarrollo de tumores malignos.

Concentración de colesterol en sangre

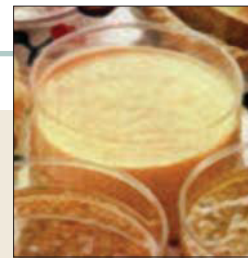
El mecanismo podría ser debido a que los ácidos grasos de cadena corta pueden alterar la síntesis de colesterol. Además, las bacterias pueden conjugar ácidos grasos biliares y facilitar su eliminación a través de las heces. La disminución enterohepática de ácidos biliares hace imprescindible que el hígado retire colesterol de la circulación para poder sintetizar más sales biliares.

Sin embargo, los estudios que han demostrado estos efectos de disminución del colesterol han utilizado dosis de yogur «irreales» (> 2 litros al día).

Enfermedad atópica

Algunos estudios prospectivos muestran la posibilidad de usar probióticos en fases iniciales de la vida, para mejorar los síntomas de la enfermedad atópica en lactantes con riesgo de presentar alergias. Por otro lado, parece ser que los probióticos pueden modular la respuesta inflamatoria intestinal y mostrar un posible efecto clínico en algunas patologías como la colitis ulcerosa y la enteritis regional.

Hay estudios que no encuentran efectos favorables de los probióticos y otros que los encuentran con un probiótico y con otro no, por lo que es necesaria una mayor investigación en este terreno. El problema es que, detrás de todos estos estudios, siempre hay intereses económicos que pueden confundir al consumidor. Esto es lo que explica la reciente guerra del yogur. Según la legislación española, *yogur* es la leche fermentada con dos tipos de gérmenes: *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*. Si posteriormente el producto se pasteuriza, se eliminan estos microorganismos y se obtiene el *yogur pasteurizado después de la fermentación*, que se puede conservar fuera de la nevera y tiene una fecha de caducidad más amplia. En España, desde el pasado junio, se reconoce el yogur pasteurizado como un tipo más de yogur, aunque éste no contenga su rasgo diferencial: los microorganismos vivos. En el resto de países hay un criterio dispar: mientras que en Estados Unidos, Canadá, Australia, Alemania o el Reino Unido se acepta el término «yogur pasteurizado», en Francia, Suiza o Italia no sucede así.



Los productos lácteos fermentados, como el yogur, el kefir y preparados, alimentos o suplementos probióticos, contienen *Lactobacillus*, bifidobacterias y otras formas bacterianas beneficiosas

En la actualidad no hay unanimidad sobre en qué medida los microorganismos del yogur y otras leches fermentadas son capaces de resistir las condiciones adversas del tracto gastrointestinal, llegar viables al intestino grueso y, allí, ser lo suficientemente competitivos para colonizarlo, mantenerse activos y ejercer los efectos beneficiosos que se les atribuye. Algunos expertos afirman que el consumo de 8 yogures semanales nos puede aportar ya algún beneficio en nuestra salud. En cualquier caso, si parece haber total coincidencia en que, para que se puedan manifestar estos efectos beneficiosos, debe haber un consumo regular y prolongado. Además, dado que no se conocen efectos adversos derivados de la ingestión de estos productos, el consumidor, por lo menos, obtendrá otros valores nutritivos que sí están claramente demostrados. A pesar de todo ello, la industria sigue buscando otras cepas que sean resistentes al tracto gastrointestinal y demostrar que sí pueden ejercer un efecto probiótico. Por ejemplo, en Estados Unidos existe una amplia gama de suplementos dietéticos de este estilo, entre los que actualmente destacan los que contienen *Lactobacillus GG*, que ha demostrado efectos beneficiosos en dosis de 10^{10} unidades formadoras de colonias (UFC) y *Lactobacillus reuteri* que también se comercializa en dosis de 10^{10} UFC.

Como resumen, cabe destacar que el ámbito de los prebióticos y los probióticos es muy prometedor, y sus distintas aplicaciones apuntan a la prevención de afecciones de alta prevalencia en las sociedades desarrolladas, como son las alergias y el cáncer. Hasta el momento, el número de estudios científicos rigurosos que encuentran efectos beneficiosos por el consumo regular de estos productos es muy elevado, y el interés en profundizar en este ámbito es creciente. Sin embargo, la inclusión de estos alimentos en la alimentación no excluye que ésta deba ser adecuada. En cualquier caso, la ingestión de alimentos prebióticos o probióticos debe hacerse en el marco de una alimentación variada y equilibrada. Sólo de este modo estos productos pueden ayudar a conseguir una correcta nutrición y una mejor calidad de vida de los individuos.

GALT

Un papel muy importante del intestino es el de la detoxificación, por parte de las células del sistema inmunitario. Como hemos comentado anteriormente, el tubo digestivo desempeña un papel muy importante al evitar que las toxinas endógenas y exógenas entren en la circulación general, gracias a la función barrera de la flora intestinal. Pero además, si las toxinas logran sortear esta barrera, el tejido linfóide intestinal evita la migración de éstas hacia el torrente sanguíneo. El intestino es el órgano linfóide más grande del organismo y contiene el mayor número de linfocitos que generan, aproximadamente, el 70% de los anticuerpos del organismo. Las inmunoglobulinas del tejido linfóide intestinal (GALT) se adhieren a las bacterias, virus y otras partículas extrañas para evitar que pasen a la circulación. De éstas destaca la inmunoglobulina A secretoria (IgA), que opera por separado del sistema inmunitario general y se encarga, básicamente, de inactivar enzimas bacterianas y toxinas.

El tubo digestivo desempeña un papel muy importante al evitar que las toxinas endógenas y exógenas entren en la circulación general, gracias a la función barrera de la flora intestinal

Las bifidobacterias y otras cepas de bacterias benéficas son estimuladoras de la síntesis de IgA. Por ello, se ha relacionado el consumo de ciertos alimentos prebióticos, que contienen estas cepas de bacterias, con una estimulación de las defensas. ■

Bibliografía general

- Hertzler S. Probiotics and prebiotics and human health. En: Wardlaw GM, Hampl JS, DiSilvestro RA (ed.). Perspectives in nutrition. 6.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; p. 98-100.
- Kimberly M. Nutrición en la adultez. En: Mahan LK, Escott-Stump S (ed.). Nutrición y dietoterapia de Krause. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2001; p. 302-5.
- Mateos JA. Bacterias y salud. Jornadas de Alimentos Funcionales (23-24 de mayo de 2002). Centre Innovació. Fundació Bosch i Gimpera. Universidad de Barcelona.

Panfungal® Gel

(Ketoconazol)

Composición:

Cada mililitro contiene:
Ketoconazol (D.C.I.) 20 mg.
Excipientes: Laurilétersulfato sódico, monolauriléter sulfosuccinato disódico, dietanolamina de ácido graso de coco, colágeno animal hidrolizado laurdimonium, metilglucosa dioleato de macrogol 120, perfume, imidurea, cloruro sódico, eritrosina y agua purificada.

Propiedades:

Ketoconazol posee una potente acción antimicótica frente a dermatofitos como *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* y *T. tonsurans*, *Epidermophyton floccosum* y *Mycosporum canis*, frente a levaduras como *Candida albicans* y *C. tropicalis* y frente a *Pityrosporum orbiculare* y *P. ovale*. Ketoconazol no produce niveles plasmáticos detectables después de su aplicación tópica.

Indicaciones:

PANFUNGOL® (Ketoconazol) gel está indicado para el tratamiento tópico de infecciones por *Pytirosporum sp.*, tales como dermatitis seborreica y pitiriasis capitis (caspa).

Posología:

Se tratarán las áreas afectadas de la piel o el pelo con Panfungol gel, mediante una aplicación, dos veces por semana, durante 2-4 semanas, dejándolo actuar durante 3 ó 5 minutos antes de aclararlo.

En el caso de no observarse mejoría clínica después de 4 semanas de tratamiento deberá comprobarse que el diagnóstico efectuado es correcto. Se aplicarán medidas generales de higiene a fin de controlar las fuentes de infección o reinfección.

Si se ha utilizado previamente un corticosteroide tópico para el tratamiento de la dermatitis seborreica, debe esperarse un período de 2 semanas antes de la utilización de Panfungol® gel, a fin de reducir la posible aparición de sensibilización cutánea inducida por esteroides, como ha sucedido cuando no se ha dejado ese período de descanso.

Contraindicaciones:

No debe administrarse a personas con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Dado que el Ketoconazol no se absorbe a través de la piel tras su aplicación tópica, el embarazo y la lactancia no constituyen una contraindicación para el uso de PANFUNGOL® gel.

Precauciones:

PANFUNGOL® (Ketoconazol) gel no debe usarse para tratamientos oftálmicos.

Interacciones:

No se han descrito.

Efectos secundarios:

En algunos casos puede aparecer irritación, dermatitis o sensación de quemazón durante el tratamiento.

Intoxicación y su tratamiento:

Por su forma farmacéutica y aplicación tópica es casi imposible que pueda producirse intoxicación.

En el caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Tel. (91) 562 04 20.

Presentación:

Gel: envase de 100 ml.

Con receta médica.

Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

Licencia Janssen Pharmaceutica, N. V. Beerse, Bélgica.

ESTEVE

Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona