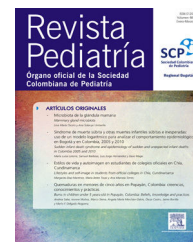




Pediatría

www.elsevier.es/revistapediatria



Revisión de temas

Suplementos nutricionales como inmunomoduladores en niños: una revisión de la literatura

María C. Rueda-Rodríguez^a, Juan Sebastián Arjona^a, Carolina Soto-Salazar^a,
Melissa De Castro^a, Camilo Castañeda-Cardona^b y Diego Rosselli^{c,*}

^a Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^b Neuroeconomix, Bogotá, Colombia

^c Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de julio de 2016

Aceptado el 28 de septiembre de 2016

On-line el 19 de noviembre de 2016

Palabras clave:

Suplementos dietarios

Estado nutricional

Niño

Sistema inmunitario

Ácidos grasos

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades infecciosas y alérgicas son las principales causas de morbilidad y mortalidad en la primera infancia en Colombia. Entre las opciones estudiadas para su prevención y control, se encuentran los suplementos nutricionales a base de probióticos, elementos de traza, antioxidantes y ácidos grasos de cadena larga.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos PubMed y EMBASE, buscando estudios que relacionaran el uso de suplementos nutricionales y el desempeño del sistema inmunitario en niños. Se emplearon los términos: "Dietary supplements" AND "Immune System" AND ("infant" OR "child" OR "adolescent").

Resultados: La búsqueda inicial arrojó un total de 255 referencias, 54 de las cuales se utilizaron para extraer información. Hay un número importante de publicaciones sobre los beneficios de los ácidos grasos de cadena larga, micronutrientes y probióticos para el sistema inmunitario de los niños, y miden diversos desenlaces (muchos de ellos «intermedios») y con tamaños de muestra pequeños.

Conclusiones: El uso de suplementos nutricionales podría tener un beneficio para el paciente pediátrico desde el punto de vista inmunológico. Se requieren más estudios sobre el tema.

© 2016 Revista Pediatría EU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nutritional Supplements as Immunomodulators in Childhood: A Literature Review

ABSTRACT

Introduction: Infectious and allergic diseases are major causes of morbidity and mortality in early childhood in Colombia. Among the options considered for prevention and control are

Keywords:

Dietary supplements

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diego.rosselli@gmail.com (D. Rosselli).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.09.002>

0120-4912/© 2016 Revista Pediatría EU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nutritional status
Child
Immune system
Fatty acids

nutritional supplements based on probiotics, trace elements, antioxidants, and long chain fatty acids.

Methods: A literature review was conducted in the PubMed and EMBASE databases, looking for studies that had analysed the use of nutritional supplements and the performance of the immune system in children. The terms used were: "Dietary supplements" AND "Immune System" AND ("infant" OR "child" OR "adolescent").

Results: The initial search yielded a total of 255 references, 54 of which were used to extract information. A significant number of publications on the benefits of long-chain fatty acids, micronutrients and probiotics on the immune system in children, measured different outcomes (many of them "intermediate"), and had small sample sizes.

Conclusions: The use of nutritional supplements could have a benefit, from the immunological point of view, in the paediatric patient. Further studies on the subject are required

© 2016 Revista Pediatría EU. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las entidades infecciosas y los trastornos nutricionales son algunas de las principales causas de morbilidad infantil en Colombia¹. Entre estas condiciones se destacan la infección respiratoria aguda, que es la principal causa de consulta a los servicios de urgencias, y la enfermedad diarreica aguda, que es la cuarta causa de muerte de menores de 1 año y la tercera de niños de 1-4 años¹. Los procesos alérgicos son otro motivo de consulta frecuente. En este grupo se encuentran la rinitis alérgica, la dermatitis atópica y el asma, a la que se considera la enfermedad crónica más frecuente en la niñez, con una prevalencia mundial de entre el 2 y el 20%¹.

El sistema inmunitario es el punto en que confluyen las enfermedades transmisibles y los procesos alérgicos, de ahí la importancia de plantear estrategias para fortalecerlo en este grupo de edad. Una de las estrategias propuestas es el empleo de suplementos nutricionales², entre ellos probióticos, vitaminas, cinc y hierro, productos que han mostrado impacto en la regulación de procesos alérgicos e infecciosos, principalmente en pacientes con algún grado de desnutrición²⁻⁵. El propósito de este trabajo es revisar la literatura al respecto.

Material y métodos

Se hizo una búsqueda bibliográfica de artículos que relacionaran el uso de suplementos nutricionales con el sistema inmunitario en el paciente pediátrico. Para ello, se emplearon las bases de datos PubMed y EMBASE. Los términos de búsqueda de PubMed fueron MeSH: "Dietary supplements" AND "Immune System" AND ("infant" OR "child" OR "adolescent"). En EMBASE, las búsquedas se hicieron con los términos: 'immune system'/exp AND 'diet supplementation'/exp AND 'infant'/exp.

Se seleccionaron estudios clínicos, revisiones sistemáticas de la literatura, metanálisis, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y estudios transversales. No hubo restricción por fechas ni por idioma. Tras descartar los estudios considerados irrelevantes a partir del título y el resumen, se obtuvo la versión de texto completo de los artículos seleccionados y se

recogió la información sobre la población específica estudiada, el país del estudio, la intervención/exposición, el desenlace medido, la forma en que se midió el desenlace y el resultado principal de cada estudio.

Resultados

De los 255 artículos inicialmente identificados y los 242 evaluados en texto completo, se extrajo información de 51 publicados entre 1998 y 2015 y provenientes de 28 países (2 de Norteamérica, 2 de África, 2 de Oceanía, 3 de Latinoamérica, 4 de Asia y 15 de Europa). La mayoría de los estudios ($n = 39$) eran ensayos clínicos acerca del beneficio de suplementos nutricionales con probióticos y ácidos grasos de cadena larga, mientras que otros ($n = 14$) abordaban la utilidad de micronutrientes como el cinc y las vitaminas. Aunque la población estudiada incluía las edades de 0 a 18 años, el énfasis de las investigaciones es en niños en etapa escolar. La [tabla](#) resume los hallazgos de algunos estudios clínicos aleatorizados.

Los probióticos tienen el potencial de modular la respuesta inmunitaria al reducir las citocinas proinflamatorias, principalmente en aspectos relacionados con alergias respiratorias⁶⁻⁸; sin embargo, este comportamiento varía entre estudios *in vitro* y *ex vivo*, por lo cual se hizo énfasis en estudios del segundo grupo⁹.

El estudio experimental de Saneian¹⁰ evaluó a 88 niños con dolor abdominal funcional tratados con *Bacillus coagulans* y fructooligosacáridos, contra placebo, y encontró mejoría de los síntomas en el 60% de los pacientes tratados frente al 40% de los no tratados. Ouwehand¹¹ señaló que la combinación de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis* 5×10^9 ufc previno la infiltración de eosinófilos en la mucosa nasal de 47 niños con alergia al polen. El estudio de Prescott¹² en 53 escolares con dermatitis atópica suplementados con *L. fermentum* (1×10^9 ufc) o placebo asoció los probióticos con aumento de la respuesta linfocitaria Th1 al interferón gamma. En contraposición, Shafiei¹³ y Prescott¹⁴ no lograron demostrar su impacto. Taylor¹⁵ evaluó la respuesta a alérgenos en 231 niños sanos tras el suministro de *L. acidophilus* (3×10^9 ufc) y lo asoció a una mejor respuesta a la vacunación con concentraciones significativamente inferiores de interleucina 10 (IL-10) y mejor

Tabla – Evidencia clínica del uso de micronutrientes o suplementos como inmunomoduladores en población pediátrica

Estudio	Diseño de estudio, n	Suplemento	Resultado
Saneian, 2015 ¹⁰	ECA, 88	<i>Bacillus coagulans</i> ($1,5 \times 10^9$ ufc) y fructooligosacáridos (100 mg) frente a placebo	Mejoría en dolor abdominal funcional en el 60% de los pacientes tratados frente al 39,5% de los no tratados
Chen, 2010 ⁶	ECA, 106	<i>Lactobacillus gasseri</i> A5 2×10^9 ufc frente a placebo	Mejoría en pruebas de función pulmonar (el 91,34 frente al 89,07%)
Van de Pol, 2011 ⁵¹	ECA, 29	90% galactooligosacáridos, 10% fructooligosacáridos y <i>B. breve</i> M-16 frente a placebo	Mejoría de flujo pico en pacientes tratados ($p = 0,011$)
Martínez-Cañavate, 2009 ⁵²	ECA, 44	Leche materna 0,5 ml + 32 mg DHA y 31 mg AA	Mejoría en atención de los pacientes suplementados ($p < 0,05$)
Forsberg, 2013 ⁴⁹	ECA, 61	<i>Lactobacillus reuteri</i> (1×10^8 ufc) frente a placebo	Disminución de respuesta a alérgenos e inmunomodulación en eccema asociado a IgE (exposición a gatos) en pacientes tratados ($p = 0,01$)
Rosenfeldt, 2003 ⁵³	ECA, 178	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LAVRI-A1 (3×10^8 ufc) frente a placebo	El FOXP3 inducido por alérgenos se presentó más en pacientes no suplementados ($p = 0,018$)
Gerasimov, 2010 ⁵⁴	ECA, 90	<i>L. acidophilus</i> DDS-1, <i>B. lactis</i> UABLA-12 + fructosa 5×10^9 ufc/día	Mejoría clínica y disminución de la eosinofilia ($p < 0,05$)
Prescott, 2005 ¹²	ECA, 53	<i>Lactobacillus fermentum</i> VRI 003 PCC (1×10^9 ufc) frente a placebo	Los pacientes suplementados tuvieron un aumento significativo en el recuento de linfocitos T-helper e interferón gamma ($p = 0,004$)
Raes, 2010 ¹⁸	ECA, 215	Probióticos + oligosacáridos (0,6 mg/100 ml) en los primeros 6 meses de vida frente a lactancia materna	No hay efectos significativos en niños con atopia
West, 2009 ²⁰	ECA, 179	<i>Lactobacillus</i> F19 (1×10^8 ufc) frente a placebo	Menor riesgo de eccema en pacientes tratados (el 11% de los pacientes suplementados y el 22% de los pacientes de control)
Hol, 2008 ²⁷	ECA, 119	<i>Lactobacillus casei</i> CRL431 y <i>B. lactis</i> Bb-12 (1×10^7 ufc) frente a placebo	No se evidencia modificación de inmunidad intestinal
Nermes, 2011 ²²	ECA, 39	<i>Lactobacillus</i> GG (5×10^7 ufc/g) frente a placebo	Los probióticos potencian la función de barrera del intestino. La proporción de IgA e IgM disminuyó en el grupo tratado ($p = 0,04$)
Pohjavuori, 2004 ⁵⁵	ECA, 119	<i>Lactobacillus</i> GG (1×10^7 ufc) frente a placebo	Tolerancia a la leche de vaca en el 77% de los no tratados y el 81% de los tratados. Las concentraciones linfocitarias fueron superiores en el grupo de placebo
Rautava, 2006 ²³	ECA, 81	<i>Lactobacillus</i> GG y <i>B. lactis</i> Bb-12 (1×10^8 ufc) frente a placebo	Los pacientes suplementados presentaron mayores concentraciones de IgA ($p = 0,045$). Sufrieron eccema el 13% de los pacientes tratados y el 20% de los no tratados
Rinne, 2005 ²⁴	ECA, 96	<i>Lactobacillus</i> GG (1×10^{10} ufc)	Los probióticos favorecen la inmunidad intestinal, se encontraron mayores cifras de IgG en los pacientes suplementados ($p = 0,05$)
Morita, 2006 ⁵⁶	ECA, 15	Leche con <i>Lactobacillus gasseri</i> TMC0356 (200 ml/día)	La IgE sérica disminuyó tras 28 días ($p < 0,05$)
Kiraly, 2013 ⁵⁷ De Azevedo, 2010 ³³	ECA, 263 ECA, 631	Vitamina A 100.000 UI/día Vitamina A 200.000 UI	No hay efectos significativos Antes de la suplementación con vitamina A, el 24% de los pacientes tenían anemia. Los pacientes tratados presentaron aumento del recuento de CD4 y CD8 ($p < 0,05$)
Ragib, 2004 ³⁸	ECA, 28	Cinc (20 mg/día) + multivitamínico (vitamina A y D) frente a multivitamínico sin cinc	Los pacientes suplementados con cinc mostraron aumento de respuesta linfocitaria ($p = 0,002$)
López-Alarcón, 2012 ⁴⁶	ECA, 63	DHA 100mg frente a placebo	Potenciación de IL- β y modificación del curso de la sepsis neonatal por respuesta linfocitaria en el grupo tratado ($p < 0,05$)
Field, 2010 ⁴²	ECA, 30	AA 20:4 n-6, DHA 22:6 n-3 frente a fórmula láctea	Más interleucinas proinflamatorias en los no suplementados ($p < 0,05$)
Lapillone, 2014 ⁴⁷	ECA, 325	Fórmula con ARA 34 mg/DHA 17 mg frente a fórmula sin ácidos grasos	Menor incidencia de enfermedades respiratorias comunes y diarrea ($p = 0,04$)

respuesta al antígeno del toxoide tetánico del grupo tratado. West¹⁶ encontró en 179 lactantes sanos que el uso de *Lactobacillus F19* (1×10^8 ufc) trae efectos en la maduración de las células T. En cuanto a la prevención de aparición de alergias, Taylor¹⁷ no encontró diferencias estadísticamente significativas suministrando *L. acidophilus* (1×10^9 ufc) o placebo a 178 niños durante los primeros 6 meses de vida, hallazgos similares a los reportados por Raes¹⁸. El estudio de Fujii¹⁹ encontró que los pacientes pretérmino que recibían B breve (1×10^9 ufc) tenían un aumento en la señalización del factor de necrosis tumoral TGF- β_1 . En contraposición, West²⁰ evaluó los efectos de *L. F19* (1×10^8 ufc) comparado con placebo en 179 niños sanos de 4-13 meses, con aparición de eczema en el 11% de los tratados comparado con el 22% de los niños del grupo control.

En cuanto al papel de los probióticos en la inmunología del tracto gastrointestinal, se cuenta con información acerca de la utilidad de *Bacillus coagulans* para controlar el dolor abdominal y la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T²¹. Nermes²², Rautava²³ y Rinne²⁴ han señalado que el uso de probióticos potencia la función de la mucosa intestinal como una barrera de defensa e incluso pudiera colaborar con la tolerancia a la leche de vaca²²⁻²⁴. El estudio de Wada²⁵ con 42 pacientes sometidos a quimioterapia indica que el uso de *B. Breve* (1×10^9 ufc) puede ser efectivo en huéspedes inmunosuprimidos, debido al aumento de linfocitos del tracto gastrointestinal. Por contra, los estudios de Galpin²⁶ y Hol²⁷ reportaron que el uso de lactobacilos no tiene mayor impacto en la inmunidad intestinal. En la misma línea, Llanora²⁸, en un estudio de cohortes de 253 niños en riesgo de alergia seguidos 5 años, indica que el suplemento de probióticos temprano en la niñez no tiene un impacto significativo en las enfermedades alérgicas.

En cuanto a los suplementos vitamínicos, está bastante claro que la respuesta depende de factores del paciente, como el sexo y la edad, así como del tipo de patógeno que se considere^{29,30}. El estudio de Giacometti³¹, en 48 pacientes con diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida (tanto niños como adultos jóvenes) suplementados con 100.000 UI de vitamina D o placebo, encontró que el uso de vitamina D puede alterar el fenotipo de LT CD4. Se encontró únicamente un estudio clínico aleatorizado³² que hace referencia al uso de la vitamina C como suplemento, sin información contundente sobre su efecto en la inmunomodulación. El estudio de Azevedo³³, en una cohorte de 631 niños suplementados con 200.000 UI de vitamina A, estableció que podría favorecer el reclutamiento de células T y B. Por otro lado, Hypponen³⁴ tuvo en cuenta la relación de la fisiopatología de la preeclampsia con la respuesta TH1, y concluyó que el consumo de vitamina D en la infancia puede afectar a la programación a largo plazo de la respuesta inmunitaria, aunque los autores admiten que sus resultados no son concluyentes. En contraposición, Weisse³⁵ encontró que las altas concentraciones de vitamina D durante el embarazo y al momento del nacimiento se asociaban con mayor riesgo de alergias a alimentos.

Con respecto al uso de vitamina D en la dermatitis atópica, Di Filippo³⁶ describió en un estudio con 39 pacientes reducción de marcadores inflamatorios (IL, factor de necrosis tumoral) tras el tratamiento con vitamina D 1.000 UI/día por 3 meses. En cuanto a la vitamina E, Kaempf³⁷, en un estudio de

14 pacientes pretérmino, concluyó que las concentraciones de vitamina E en esta población son similares a los de pacientes a término después de las primeras 6 semanas de vida, por lo que no necesitan suplemento habitualmente.

Ragib³⁸, en un ensayo clínico controlado aleatorizado de 28 pacientes, reportó que un curso de 14 días de cinc (20 mg/día) durante una shigellosis aguda aumenta la respuesta de proliferación de linfocitos, favorece la respuesta inmunitaria y mejora la barrera intestinal; los resultados de Rahman³⁹ fueron parecidos en un estudio con similar tamaño de muestra e igual dosificación. Sheikh⁴⁰, en un estudio de cohortes de 148 lactantes suplementados con 10 mg/día o tratados con 20 mg/día, documentó que el uso de cinc promovía la respuesta inmunitaria contra *Escherichia coli* enterotoxigénica al favorecer el complemento y la fagocitosis y generar cambios en el fenotipo de las células T.

Con respecto al uso de suplementos con ácido araquidónico (ARA)/ácido docosahexaenoico (DHA), algunos estudios concluyeron que los ácidos grasos de cadena larga (PUFA) influyen en la maduración rápida del sistema inmunitario, así como en su activación, y además tienen efectos antiinflamatorios⁴¹⁻⁴⁴. Hay ensayos clínicos aleatorizados que abarcan esta conducta. El estudio de Vaisman⁴⁴ exploró la producción de citocinas en sangre periférica en 21 niños de 8-12 años suplementados con aceite de canola 1 g/día o PUFA 300 mg/día + 700 mg de aceite de canola y encontró que las concentraciones de citocinas proinflamatorias de los pacientes no suplementados eran mayores. Mazurak⁴⁵ determinó en un estudio de 37 pacientes que el suplemento de DHA 14-21 mg/ARA 20-30 mg altera los fenotipos de las células inmunológicas, tras hacer seguimiento de anticuerpos séricos y citometría de flujo celular en muestras de sangre. El estudio de López-Alarcón⁴⁶ en 63 neonatos con diagnóstico de sepsis suplementados con DHA 100 mg/día o placebo encontró que el uso de DHA potencia la respuesta de IL- β_1 y puede modificar el curso de sepsis neonatal. Lapillone⁴⁷ estableció en una cohorte de 325 neonatos y lactantes que las fórmulas con DHA 17 mg/ARA 34 mg se asocian con menor incidencia de enfermedades respiratorias comunes y diarrea.

Por último, en un ensayo clínico realizado en África con 321 pacientes⁴⁸, se estableció que el suplemento de hierro aumenta la morbilidad por enfermedad respiratoria en pacientes ferropénicos; sin embargo, este efecto adverso se atenúa por completo al suministrarlo en combinación con DHA 420 mg y ácido eicosapentaenoico (EPA) 80 mg. Estos últimos reducen la morbilidad respiratoria y disminuyen el ausentismo escolar.

Discusión

Se han estudiado múltiples componentes de los suplementos nutricionales que podrían favorecer el sistema inmunitario de los niños; entre ellos, cabe resaltar los probióticos y los PUFA, ya que se cuenta con mayor evidencia que respalde su uso. Según la literatura revisada, los beneficios más destacados de los probióticos, antioxidantes y micronutrientes se verían en lactantes mayores y escolares, y los de los PUFA, en neonatos, lactantes y escolares.

Los probióticos son los suplementos alimenticios que contienen microorganismos vivos que mejoran el equilibrio microbiano en el intestino; los más empleados son los lactobacilos y las bifidobacterias. De los resultados obtenidos, se puede inferir que, en pacientes con alergias respiratorias tales como asma y rinitis, los probióticos tienen beneficios inmunomoduladores, demostrados con la mejoría en las pruebas de función pulmonar y del perfil inmunológico medido en sangre. Del mismo modo, se destacan los efectos positivos de estos suplementos en el tratamiento de las atopias cutáneas, reflejados en el seguimiento clínico favorable de los pacientes^{6,49}.

Los probióticos se han estudiado en el tratamiento de múltiples trastornos gastrointestinales debido a sus efectos reguladores de la microbiota. La alteración de la microbiota intestinal se asocia con anormalidades en el sistema inmunitario, permeabilidad epitelial y en la relación entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso, lo que lleva a dolor abdominal funcional. El estudio experimental de Saneian evaluó a 88 pacientes de 6-18 años con dolor abdominal funcional tratados con el simbiótico compuesto por *Bacillus coagulans* y fructooligosacáridos (prebiótico) o placebo; concluyó que mejora los síntomas de los pacientes tratados respecto a los no tratados¹⁰.

Hay controversia sobre la utilidad de los probióticos para los pacientes sanos, y solo algunos estudios respaldan su papel en la prevención de alergias, principalmente en lo concerniente a la inmunomodulación del tracto gastrointestinal, por lo cual sería de utilidad realizar nuevos estudios para determinar su impacto en esta población²⁶.

En cuanto al suplemento con PUFA, algunos estudios indican una asociación positiva con reducción de las tasas de infecciones prevalentes en la infancia, como diarrea y enfermedades del tracto respiratorio⁴⁸. Además se reportó su papel en la inmunomodulación y la maduración temprana del sistema inmunitario, e incluso una contribución en el tratamiento de la sepsis neonatal^{44,46}.

Otro grupo importante de suplementos analizados es el de las vitaminas. Se encontró mayor respaldo para el uso de vitaminas D y A, principalmente en pacientes atópicos, con favorecimiento del reclutamiento de células T y B; además, el estudio de Ahmad indicó que la suplementación con vitamina A reduce la prevalencia de infecciones respiratorias graves, gastroenteritis y septicemia en neonatos⁵⁰. Valdría la pena ampliar los estudios acerca del uso de la vitamina C que se encuentra en gran parte de los suplementos nutricionales del mercado.

Por último, se abarcó la utilidad de los micronutrientes. Se ha indicado mayores beneficios en infecciones de la suplementación con cinc, pues facilita la respuesta inmunitaria y la regeneración del epitelio intestinal. A pesar de estas ventajas evidentes, se desconoce su comportamiento en niños sanos, por lo cual es pertinente realizar mayores estudios al respecto^{37,39}.

Cabe resaltar que la variabilidad en los resultados obtenidos tras el análisis de la información podría atribuirse a las diferentes dosis que se manejan en cada uno de los estudios, además de la diferencia en el tiempo de seguimiento, el tamaño de la muestra, las comorbilidades de los pacientes y la entidad en estudio.

Conclusiones

La evidencia indica un efecto benéfico del uso de suplementos nutricionales en la edad pediátrica con respecto a la inmunomodulación (reacciones alérgicas y respuesta a infecciones gastrointestinales y respiratorias). De ellos, los más estudiados son los probióticos y los PUFA, con beneficios reportados desde la etapa neonatal hasta la etapa escolar. Otros suplementos como la vitamina D y el cinc requieren estudios adicionales para determinar un suministro estándar. Valdría la pena ampliar la información acerca de la utilidad de los suplementos nutricionales con estos componentes en pacientes sanos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por Lafrancol S.A.S.

BIBLIOGRAFÍA

- Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de situación de salud. Colombia, 2013 [citado 24 Jun 2016]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/ASIS%2024022014.pdf>.
- Rebollo MJ. Suplementos nutricionales en pediatría. *Rev Chil Nutr.* 2002;29:294-9.
- Ramiro-Puig E, Pérez-Cano F, Castellote C, Franch A, Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Rev Eso Enferm Dig.* 2008;100:29-34.
- Grönlund MM, Arvilommi H, Kero P, Lehtonen OP, Isolauri E. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83:F186-92.
- Purchiaroni F, Tortora A, Gabielli M, Bertucci F, Gigante G, Janiro G, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323-33.
- Jan R-L, Lin Y-L, Chen H-H, Wang J-Y. Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:1111-20.
- Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca M. *Bacillus clausii* effects in children with allergic rhinitis. *Allergy.* 2005;60:702-3.

8. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca MA. *Bacillus clausii* exerts immuno-modulatory activity in allergic subjects: a pilot study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2005;37:129-34.
9. Flinterman A, Knol E, Van Ieperen-van Dijk A, Timmerman H, Knulst A, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Probiotics have a different immunomodulatory potential in vitro versus ex vivo upon oral administration in children with food allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143:237-44.
10. Saneian H, Pourmoghaddas Z, Roohafza H, Gholamrezaei A. Synbiotic containing *Bacillus coagulans* and fructo-oligosaccharides for functional abdominal pain in children. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;8:56-65.
11. Ouwehand A, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. *World J Gastroenterol.* 2009;15:3261-8.
12. Prescott S, Dunstan J, Hale J, Breckler L, Lehmann H, Weston S, et al. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1557-64.
13. Shafiei A, Moin M, Pourpak Z, Gharagozlou M, Aghamohammadi A, Aghamohamadi A, et al. Synbiotics could not reduce the scoring of childhood atopic dermatitis (SCORAD): a randomized double blind placebo-controlled trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2011;10:21-8.
14. Prescott S, Wiltschut J, Taylor A, Westcott L, Jung W, Currie H, et al. Early markers of allergic disease in a primary prevention study using probiotics: 2.5-year follow-up phase. *Allergy.* 2008;63:1481-90.
15. Taylor AL, Hale J, Wiltschut J, Lehmann H, Dunstan J, Prescott S. Effects of probiotic supplementation for the first 6 months of life on allergen- and vaccine-specific immune responses. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:1227-35.
16. West C, Hernell O, Andersson Y, Sjöstedt M, Hammarström M-L. Probiotic effects on T-cell maturation in infants during weaning. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:540-9.
17. Taylor A, Hale J, Hales B, Dunstan J, Thomas W, Prescott S. FOXP3 mRNA expression at 6 months of age is higher in infants who develop atopic dermatitis, but is not affected by giving probiotics from birth. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:10-9.
18. Raes M, Scholtens P, Alliet P, Hensen K, Jongen H, Boehm G, et al. Exploration of basal immune parameters in healthy infants receiving an infant milk formula supplemented with prebiotics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:e377-85.
19. Fujii T, Ohtsuka Y, Lee T, Kudo T, Shoji H, Sato H, et al. *Bifidobacterium* live enhances transforming growth factor beta1 signaling by regulating Smad7 expression in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:83-8.
20. West CE, Hammarström M-L, Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:430-7.
21. Baron M. A patented strain of *Bacillus coagulans* increased immune response to viral challenge. *Postgrad Med.* 2009;121:114-8.
22. Nermes M, Kantele J, Atosuo T, Salminen S, Isolauri E. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:370-7.
23. Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res.* 2006;60:221-4.
24. Rinne M, Kalliomaki M, Arvilommi H, Salminen S, Isolauri E. Effect of probiotics and breastfeeding on the bifidobacterium and lactobacillus/enterococcus microbiota and humoral immune responses. *J Pediatr.* 2005;147:186-91.
25. Wada M, Nagata S, Saito M, Shimizu T, Yamashiro Y, Matsuki T, et al. Effects of the enteral administration of *Bifidobacterium breve* on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies. *Support Care Cancer.* 2010;18:751-9.
26. Galpin L, Manary M, Fleming K, Ou C-N, Ashorn P, Shulman R. Effect of *Lactobacillus* GG on intestinal integrity in Malawian children at risk of tropical enteropathy. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1040-5.
27. Hol J, Van Leer E, Elink-Schuurman B, De Ruiter L, Samsom J, Hop W, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1448-54.
28. Loo E, Llanora G, Lu Q, Aw M, Lee B, Shek L. Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk asian infants: A 5-year follow-up. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163:25-8.
29. Jørgensen M, Fisker A, Sartono E, Andersen A, Erikstrup C, Lisse I, et al. The effect of at-birth vitamin A supplementation on differential leucocyte counts and in vitro cytokine production: an immunological study nested within a randomised trial in Guinea-Bissau. *Br J Nutr.* 2013;109:467-77.
30. Long K, Estrada-Garcia T, Rosado J, Ignacio Santos J, Haas M, Firestone M, et al. The effect of vitamin A supplementation on the intestinal immune response in Mexican children is modified by pathogen infections and diarrhea. *J Nutr.* 2006;136:1365-70.
31. Giacomet V, Viganò A, Manfredini V, Cerini C, Bedogni G, Mora S, et al. Cholecalciferol supplementation in HIV-infected youth with vitamin D insufficiency: effects on vitamin D status and T-cell phenotype: a randomized controlled trial. *HIV Clin Trials.* 2013;14:51-60.
32. Carr A, Bozonet S, Pullar J, Simcock J, Vissers M. A randomized steady-state bioavailability study of synthetic versus natural (kiwifruit-derived) vitamin C. *Nutrients.* 2013;5:3684-95.
33. De Azevedo Paiva A, Rondó PH, Rehder Vaz-de-Lima L, De Freitas Oliveira C, Ueda M, Gonçalves-Carvalho C, et al. The impact of vitamin A supplementation on the immune system of vitamin A-deficient children. *Int J Vitam Nutr Res.* 2010;80:188-96.
34. Hyppönen E, Hartikainen A-L, Sovio U, Järvelin M-R, Pouta A. Does vitamin D supplementation in infancy reduce the risk of pre-eclampsia. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:1136-9.
35. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy.* 2013;68:220-8.
36. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, Cingolani A, Attanasi M, Petrosino MI, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166:91-6.
37. Kaempf D, Linderkamp O. Do healthy premature infants fed breast milk need vitamin E supplementation: alpha- and gamma-tocopherol levels in blood components and buccal mucosal cells. *Pediatr Res.* 1998;44:54-9.
38. Raqib R, Roy SK, Rahman MJ, Azim T, Ameer SS, Chisti J, et al. Effect of zinc supplementation on immune and inflammatory responses in pediatric patients with shigellosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:444-50.
39. Rahman M, Sarker P, Roy S, Ahmad S, Chisti J, Azim T, et al. Effects of zinc supplementation as adjunct therapy on the systemic immune responses in shigellosis. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:495-502.
40. Sheikh A, Shamsuzzaman S, Ahmad S, Nasrin D, Nahar S, Alam M, et al. Zinc influences innate immune responses in children with enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced diarrhea. *J Nutr.* 2010;140:1049-56.

41. Damsgaard C, Lauritzen L, Kjaer T, Holm P, Fruekilde M-B, Michaelsen K, et al. Fish oil supplementation modulates immune function in healthy infants. *J Nutr.* 2007;137:1031–6.
42. Field C, Van Aerde J, Goruk S, Clandinin M. Effect of feeding a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids for 14 weeks improves the ex vivo response to a mitogen and reduces the response to a soy protein in infants at low risk for allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:661–9.
43. Panchaud A, Sauty A, Kernen Y, Decosterd L, Buclin T, Boulat O, et al. Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: a randomized, crossover placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2006;25:418–27.
44. Vaisman N, Zaruk Y, Shirazi I, Kaysar N, Barak V. The effect of fish oil supplementation on cytokine production in children. *Eur Cytokine Netw.* 2005;16:194–8.
45. Mazurak V, Lien V, Field C, Goruk S, Pramuk K, Clandinin M. Long-chain polyunsaturated fat supplementation in children with low docosahexaenoic acid intakes alters immune phenotypes compared with placebo. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:570–9.
46. López-Alarcón M, Bernabe-García M, Del Valle O, González-Moreno G, Martínez-Basilea A, Villegas R. Oral administration of docosahexaenoic acid attenuates interleukin-1 β response and clinical course of septic neonates. *Nutrition.* 2012;28:384–90.
47. Lapillonne A, Pastor N, Zhuang W, Scalabrin D. Infants fed formula with added long chain polyunsaturated fatty acids have reduced incidence of respiratory illnesses and diarrhea during the first year of life. *BMC Pediatr.* 2014;14:168.
48. Malan L, Baumgartner J, Calder P, Zimmermann M, Smuts C. n-3 Long-chain PUFAs reduce respiratory morbidity caused by iron supplementation in iron-deficient South African schoolchildren: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention. *Am J Clin Nutr.* 2015;101:668–79.
49. Forsberg A, Abrahamsson T, Björkstén B, Jenmalm M. Pre- and post-natal *Lactobacillus reuteri* supplementation decreases allergen responsiveness in infancy. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:434–42.
50. Ahmad SM, Raqib R, Qadri F, Stephensen CB. The effect of newborn vitamin A supplementation on infant immune functions: Trial design, interventions, and baseline data. *Contemp Clin Trials.* 2014;39:269–79.
51. Van de Pol M, Lutter R, Smids B, Weersink E, Van der Zee J. Synbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy.* 2011;66:39–47.
52. Martínez-Cañavate A, Sierra S, Lara-Villoslada F, Romero J, Maldonado J, Boza J, et al. A probiotic dairy product containing *L. gasseri* CECT5714 and *L. coryniformis* CECT5711 induces immunological changes in children suffering from allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:592–600.
53. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:389–95.
54. Gerasimov S, Vasjuta V, Myhovich O, Bondarchuk L. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:351–61.
55. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. *Lactobacillus GG* effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:131–6.
56. Morita H, He F, Kawase M, Kubota A, Hiramatsu M, Kurisaki J-I, et al. Preliminary human study for possible alteration of serum immunoglobulin E production in perennial allergic rhinitis with fermented milk prepared with *Lactobacillus gasseri* TMC0356. *Microbiol Immunol.* 2006;50:701–6.
57. Kiraly N, Balde A, Lisse IM, Eriksen HB, Aaby P, Benn CS. Vitamin A supplementation and risk of atopy: long-term follow-up of a randomized trial of vitamin A supplementation at six and nine months of age. *BMC Pediatr.* 2013;13:190.