

---

# Papel de los probióticos en el tratamiento de alergias e intolerancias alimentarias

---

*Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud*

---

Autor/a: Manuel Enrique García Falcón      Director/a: Prof. Dra. Roser Martí Cid

---

Sevilla, junio de 2016

## Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVOS .....	4
3. METODOLOGÍA .....	5
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	6
5. CONCLUSIONES .....	18
6. ANEXOS DE FIGURAS.....	19
7. BIBLIOGRAFÍA.....	20

## 1. Introducción

En los últimos tiempos han tenido lugar numerosas investigaciones científicas que han resaltado el papel de la microbiota como factor vital en la prevención de determinadas patologías y el mantenimiento de un estado de salud adecuado. Y es que dada su importancia, se la ha considerado como un órgano propio, formado por un sistema que abarca desde  $10^4$  (yeyuno) hasta  $10^{12}$  (colon) células por cada gramo de tejido presente en el lumen intestinal que hacen más que merecida su calificación como “segundo genoma<sup>1</sup>” al albergar 100 veces más material genético que el que contienen nuestras células.

Pero es preciso aclarar qué entendemos por microbiota. Se trata del conjunto de microorganismos (bacterias, arqueas, hongos, protistas y virus) que habitan en un ambiente propicio para su desarrollo, pudiendo ir desde un ambiente natural propicio para su desarrollo hasta el propio ser humano<sup>2</sup>. Como indicamos anteriormente, en el ser humano conviven millones de microorganismos en una relación de **simbiosis**, pudiendo sobrevivir en un ambiente rico en nutrientes y con unas condiciones óptimas para su desarrollo y, al mismo tiempo, proporcionan al organismo una serie de compuestos beneficiosos y participan activamente en la respuesta inmune, frente a otros agentes extraños<sup>3</sup>. No debemos pensar que estos microorganismos habitan únicamente en el aparato digestivo, también los encontramos en el aparato genitourinario, piel, ojos o el aparato respiratorio, entre otros. Pero la gran mayoría se encuentra en el aparato digestivo y, más concretamente, en los últimos tramos del intestino delgado (íleon) y colon. El conjunto de genomas presentes en estos microorganismos se denomina **microbioma**<sup>4</sup>, el cual puede ser modificado a partir de los hábitos del hospedador, tanto alimentarios como estilo de vida en general<sup>5</sup>.

Podemos destacar tres principales funciones de la microflora intestinal<sup>6</sup>. La primera de ellas se relaciona con la continua **renovación** de las capas epiteliales del intestino, necesaria para mantener la integridad estructural de estas capas tisulares. La segunda función hace referencia a la **protección** del huésped frente a posibles agresiones de microorganismos patógenos ajenos al ecosistema, participando activamente en el desarrollo del **sistema inmune**<sup>7</sup> y el correcto mantenimiento de las funciones del mismo. La tercera gran función de la microbiota reside en el aporte al huésped de numerosos **nutrientes** y otras sustancias adicionales que suponen una fuente muy importante de los mismos. Se obtienen a partir de la fermentación de

diferentes nutrientes no digeridos con anterioridad en otras zonas del aparato digestivo y de la propia actividad metabólica de los propios microorganismos, obteniendo productos como vitamina K o ácidos grasos de cadena corta.

Todas las funciones anteriores confluyen de nuevo en la relación ambiente-microbiota-huésped, modificando así la eficacia de dichas tareas y la salud del huésped en general. Y es en ese ambiente donde el papel de la alimentación es remarcable, ya que la presencia de una dieta variada y equilibrada ha demostrado ser vital para el mantenimiento de un buen estado de salud gastrointestinal<sup>8</sup>. Y dentro de esa dieta el papel de los **probióticos**, o alimentos que incluyen microorganismos beneficiosos que van a formar parte de la microbiota, es esencial de cara a la renovación de la propia microbiota y a la mejora de la función inmune e incluso nerviosa<sup>9</sup>.

El establecimiento de numerosas enfermedades que afectan al aparato digestivo trae consigo el deterioro de la propia microbiota y de sus propias funciones, a nivel estructural, inmune o metabólico. Es el caso de las **alergias e intolerancias alimentarias**, primarias o secundarias a otro factor, cuya prevalencia está aumentando notablemente en la sociedad occidental<sup>10</sup> y suponen un esfuerzo importante para la sanidad pública.

Por todo ello, debido a la enorme importancia que suponen estas patologías para la comunidad científica y a raíz de las previsiones de crecimiento en el número de afectados para los próximos años, en este trabajo vamos a investigar el papel de los probióticos en el tratamiento de las alergias e intolerancias alimentarias más frecuentes descritas en la literatura desde múltiples perspectivas: **anatómica, fisiológica y microbiológica**. Por todo ello, trataremos de observar la **verdadera eficacia de estos productos en las enfermedades comentadas, pasando por las dosis necesarias para paliar los síntomas asociados en caso de ser efectivo su tratamiento**.

## 2. Objetivos

De cara a la realización de este trabajo, pretendemos cumplir una serie de objetivos que nos permitan en su conjunto tener una visión global sobre la temática planteada. Así, los objetivos generales son los siguientes:

- **Realizar una revisión bibliográfica de diferentes estudios que relacionan el consumo de probióticos y la posible remisión sintomática de alergias e intolerancias alimentarias.**
- **Efectuar un análisis crítico de los resultados obtenidos.**
- **Producir conclusiones claras y concisas sobre la temática.**

Y, específicamente, otros objetivos con un carácter secundario que intentaremos cumplir son los siguientes:

- **Indagar acerca de las dosis necesarias de probióticos para remitir los síntomas asociados.**
- **Establecer diferencias entre distintos tipos de alergias e intolerancias alimentarias en cuanto a su tratamiento con probióticos.**
- **Explicar la interacción probióticos-microbiota desde tres principales perspectivas: anatómica, fisiológica y microbiológica.**
- **Conocer las últimas investigaciones sobre las funciones de la microbiota, especialmente a nivel inmunológico y nervioso.**

Con ello, pretendemos establecer una guía clara y específica sobre el estado de la cuestión, un tema cuyas expectativas de investigación a corto, medio y largo plazo se presenta apasionante.

### **3. Metodología**

Para la realización de esta revisión se han consultado cuatro principales fuentes de estudios científicos: la Biblioteca virtual de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Science Direct, Google Scholar y PubMed. Se ha optado por artículos científicos realizados en los últimos cinco años, realizados en humanos y con disponibilidad gratuita. Además de estos artículos con las características expuestas, hemos podido acceder a una única revista de divulgación científica, *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, facilitada mediante la suscripción personal a la *Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas (AEDN)* durante el año 2012, accediendo así al volumen 16, número 3, correspondiente a los meses entre julio y septiembre de 2012. En ese ejemplar, encontramos un artículo bastante interesante relacionado con la temática (**ver referencia bibliográfica nº12**), formando así parte de la revisión bibliográfica junto al resto de los consultados. También hemos recurrido a

informes de comités científicos de organismos destacados en materia de seguridad alimentaria, como la EFSA, especialmente a la hora de consultar datos específicos de dosis de productos (probióticos) necesarios para observar remisiones sintomatológicas (ver referencia bibliográfica nº45). Las palabras clave empleadas para obtener los artículos científicos fueron las siguientes: “*gut microbiota properties*”, “*TLR-9 AND gut microbiota*”, “*gut microbiota development*”, “*gut microbiota AND anatomy*”, “*gut microbiota enterotypes*”, “*celiac disease AND probiotics*”, “*lactose intolerance AND probiotics*”, “*fructose malabsorption AND probiotics*”, “*egg allergy AND probiotics*”, “*cow milk protein allergy AND probiotics*”, “*nuts allergy AND probiotics*”, “*seafood allergy AND probiotics*”.

#### 4. Resultados y discusión

##### Microbiota intestinal: características y relación anatómico-fisiológica

En los momentos previos al nacimiento de un ser humano, el intestino se encuentra esterilizado, produciéndose la primera colonización microbiana del mismo tras el primer contacto con el ambiente, teniendo una especial relevancia la primera ingesta como primera toma de contacto con materia susceptible de metabolización, digestión y absorción. Progresivamente, la microbiota intestinal va a ir modificándose en relación a factores como el sexo, edad, estado de maduración intestinal o variables ambientales, entre otros<sup>11</sup>.

La colonización del aparato digestivo por parte de microorganismos que van a establecer una relación de simbiosis con el huésped va a comenzar, por lo tanto, en el colon, extendiéndose por el resto del órgano hasta llegar al intestino delgado e incluso el estómago<sup>12</sup>. En este último vamos a encontrar un menor número y variedad de especies bacterianas, debido al contexto ácido del entorno, por lo que encontraremos entre 10 y 100 n/ml de especies como *Streptococcus* y *Lactobacillus*. En el duodeno y yeyuno, primeras porciones del intestino delgado, encontraremos principalmente las mismas especies que en el estómago, aunque en número aumentado conforme nos alejamos del estómago (entre 10<sup>2</sup> y 10<sup>4</sup> n/ml). Ya en la última porción del intestino delgado, el íleon, encontraremos una mayor variedad de especies bacterianas, como *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus* o *Lactobacillus*, en un número más elevado aún que en porciones anteriores (entre 10<sup>5</sup> y 10<sup>8</sup> n/ml). Ya en el colon vamos a encontrar, además de las especies anteriores, otras como *Eubacterium*, *Pectococcus*, *Bifidobacterium* o *Fusobacterium*, y en la mayor cantidad visualizada en el tracto

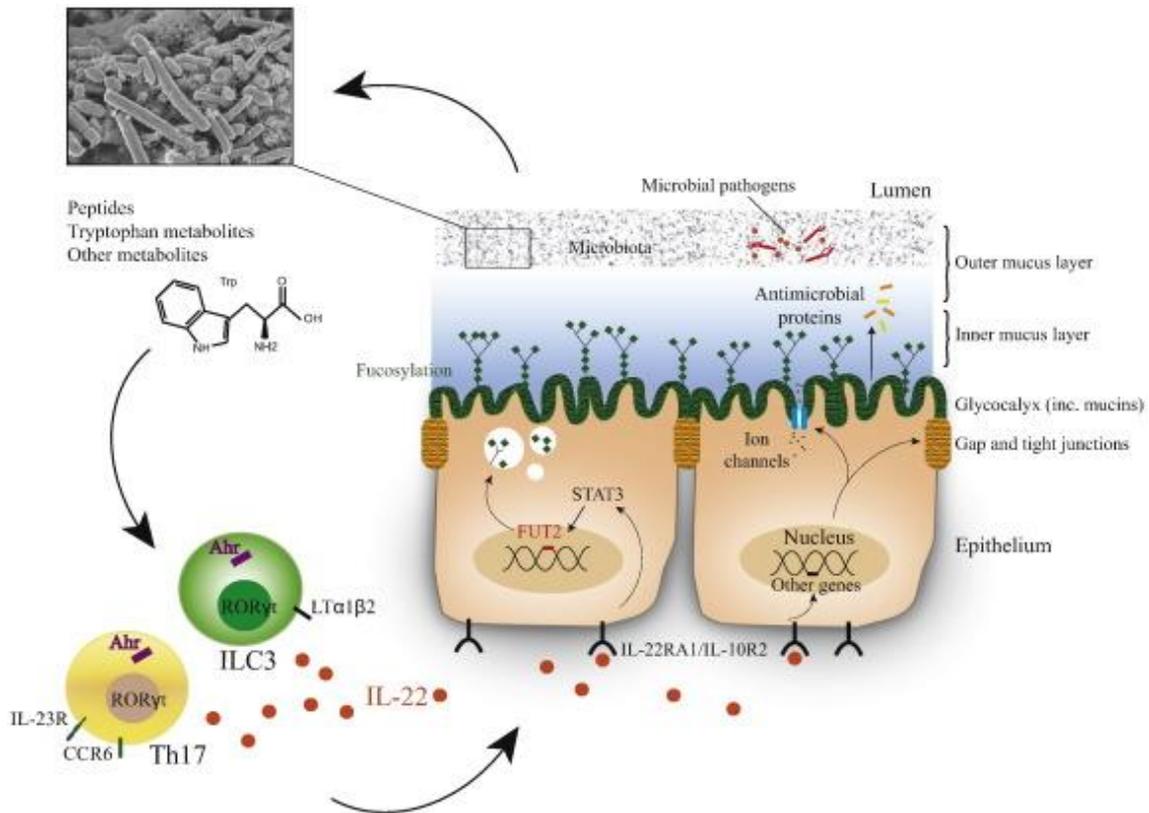
gastrointestinal<sup>12</sup> (entre  $10^{11,5}$  y  $10^{12}$  n/ml). Con ello, vemos que, aunque la presencia de microorganismos a lo largo del tracto gastrointestinal es constante, el grueso de la misma está presente en el colon.

Durante las primeras etapas del desarrollo, la microbiota intestinal va a estimular la función inmune, adquiriendo inmunidad progresivamente al estimular respuestas específicas y locales, proceso en el que intervienen proteínas receptoras intermediarias como los receptores tipo Toll (como es el caso de TLR9). Este receptor reconoce ADN bacteriano en células epiteliales e inmunes y mediante inflamomas intracelulares (encargada de comenzar el proceso inflamatorio)<sup>13</sup>. En condiciones normales, la colonización intestinal por parte de la microbiota tiene como consecuencia un estado de baja inflamación<sup>14</sup>, a partir de una activación continua del sistema inmune presente en la mucosa intestinal al contactar tanto con materia orgánica como con bacterias y otros patógenos que forman en su conjunto la llamada *microflora*<sup>15</sup>. Así, con el contacto entre materia y especies microbiológicas se potenciará una homeostasis a nivel inflamatorio, equilibrio conseguido con un balance de componentes antiinflamatorios y pro-inflamatorios relativamente similar. Recientes investigaciones destacan adicionalmente la relación de los receptores tipo Toll con el desarrollo neurológico del sistema nervioso entérico (perteneciente al sistema nervioso autónomo), ya que estos receptores son expresados en las neuronas de esta parte del sistema nervioso y pueden reconocer al mismo tiempo productos del metabolismo de las bacterias, como la Lipoproteína S. Así, se piensa que la microbiota no solo interviene activamente en los procesos inflamatorios y el desarrollo del sistema inmune, sino que además se relaciona con la maduración del sistema nervioso entérico y, por consiguiente, del sistema nervioso en general<sup>16</sup>.

De hecho, la relación de la microbiota con el sistema inmune y el sistema nervioso no se queda ahí. Otras investigaciones recientes resaltan la influencia de la microbiota en el llamado eje cerebro-intestino (en inglés gut-brain axis, ó GBA), observándose la predisposición a padecer ciertas enfermedades neurológicas y/o endocrinas en aquellos neonatos tratados con antibióticos en edades tempranas, intercediendo irremediablemente en la comunicación existente entre el sistema nervioso central y el intestino (jugando un papel fundamental el sistema nervioso entérico en esta situación). Algunas de las patologías observadas en estos casos son la obesidad e incluso el autismo, aunque se prevé que en futuras investigaciones se podrán esclarecer relaciones con otras patologías<sup>17</sup>.

La microbiota intestinal va a compartir espacio con las células de la última capa intestinal, de tipo epitelial, las cuales se encuentran en contacto con el lumen. En la capa epitelial vamos a encontrar diferentes tipos de células: calciformes (secretoras de moco), células de Paneth (secretoras de lisozima, una enzima antimicrobiana), células enterocrinas (forman parte del sistema endocrino), células M (participan activamente en la respuesta inmune reconociendo antígenos y promoviendo la respuesta adecuada para neutralizarlos), enterocitos (van a absorber nutrientes) y células madre que van a favorecer la regeneración regular del tejido<sup>18</sup>. La integridad de las células epiteliales se va a reforzar con uniones tipo GAP que evitan el paso de las bacterias y otros microorganismos presentes en el intestino a otros órganos del cuerpo, además de regular los niveles de hidratación mediante canales iónicos<sup>19</sup>. Este tejido va a mantener una vigilancia constante sobre el estado de la microbiota, a través de receptores innatos como los receptores tipo Toll (ya los comentamos anteriormente) y receptores tipo NOD, pudiendo ambos detectar patrones moleculares asociados a los microbios (MAMPs). Estos patrones contribuyen a informar al sistema inmune sobre la presencia de posibles elementos extraños, de cara a una intervención rápida<sup>20</sup>.

Para mediar la respuesta inmune, las células linfoides innatas (ILCs) responden ante antígenos y en la microbiota produciendo citoquinas moduladoras<sup>21</sup>, como es el caso de la interleuquina 22 (IL-22). Esta proteína moduladora ha demostrado ser vital en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, incluyendo en ello la propia microbiota. Al mismo tiempo, la IL-22 es capaz de regular el estado de la microbiota, ya que las ILCs juegan un factor clave en la prevención de la inflamación sistémica al inhibir la diseminación sistémica de las bacterias que forman la microbiota<sup>22</sup>. Esta relación la podemos observar en la **figura 1**.



**Figura 1:** Regulación de la microbiota, el epitelio y el sistema inmune por la interleuquina 22. En: Schreiber et al, 2015.

A nivel microbiológico, vamos a encontrar numerosos tipos diferentes de microorganismos en la microbiota, los cuales se pueden dividir a nivel general en dos filos de bacterias en la edad adulta: *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. En menores proporciones vamos a encontrar, entre otros filos bacterianos, los siguientes: *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Proteobacteria*<sup>23</sup>. Continuando la investigación en la temática, el proyecto *MetaHIT* concluyó una clasificación más específica de los microorganismos presentes en la microbiota, agrupándolos en tres principales enterotipos: *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*<sup>24</sup>. Se observaron igualmente diferencias porcentuales en cuanto a la presencia de estos microorganismos en el tracto gastrointestinal al comparar diferentes poblaciones, patologías y estilos de vida<sup>25</sup>, de hecho incluso se ha observado la presencia única del enterotipo *Bacteroides* en dietas ricas en proteínas y grasas saturadas, y del enterotipo *Prevotella* en dietas ricas en hidratos de carbono<sup>26</sup>.

Así, los enterotipos *Bacteroides* y *Prevotella* están formados por bacterias con un metabolismo anaeróbico, de tipo gram-negativas<sup>27</sup>. Ambos pertenecen al mismo filo (clasificación superior), *Bacteroidetes*, algo en lo que se distinguen del otro enterotipo

principal de la microbiota intestinal, *Ruminococcus*. Éste último incluye bacterias anaerobias igualmente, de tipo gram-positivo, y pertenecen al filo de los *Firmicutes*<sup>28</sup>.

En relación a las funciones de la microbiota, parece evidente la función defensiva de este “órgano”, sirviendo como una barrera frente a agentes exógenos, al competir por nutrientes en un nicho ecológico concreto, produciendo adicionalmente sustancias antimicrobianas que afecten directamente a los agentes externos y no perjudique a la propia microbiota<sup>29</sup>. Además de la función inmune, la microbiota posee una función estructural, ya que los microorganismos van a promover la degradación de la mucosa intestinal y, con ello, van a favorecer la continua renovación de esta última capa del epitelio en contacto con el lumen intestinal<sup>30</sup>. Otra función importante de la microbiota intestinal es el aporte de ciertos metabolitos que van a servir como nutrientes para el huésped, como es el caso de las vitaminas. En concreto, se conoce que el enterotipo 1 (dominado por bacterias del género *Bacteroides*) es capaz de producir ácido ascórbico (vitamina C), riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>) y biotina (vitamina B<sub>7</sub>). Por otro lado, el enterotipo 2 (dominado por bacterias del género *Prevotella*) va a producir ácido fólico (vitamina B<sub>9</sub>) y tiamina (vitamina B<sub>1</sub>)<sup>12</sup>. Evidentemente, estas vitaminas fruto de la acción metabólica de las bacterias va a ser aprovechada por el huésped, al ser absorbidas por el epitelio intestinal.

### **Relación de los probióticos con la microbiota intestinal**

Se define a los probióticos como microorganismos vivos cuya ingestión adecuada en cuanto a número y especies reporta beneficios inespecíficos para el huésped<sup>31</sup>. Es decir, la ingestión de probióticos se realiza mediante otros productos que incluyen los microorganismos, obteniendo éstos un caldo de cultivo susceptible de ser fermentado por ellos y obtener de ese modo energía y nutrientes. Principalmente, los géneros bacterianos empleados en la industria alimentaria son principalmente tres: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*. Incidiendo aún más, dentro de esos géneros bacterianos las especies usadas en la elaboración de este tipo de productos son *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* y *Saccharomyces boulardii*<sup>32</sup>.

Como vemos, al ingerir productos que contengan probióticos vamos a reforzar directamente a la microbiota, ya que al poder circular por el aparato digestivo sin perder su integridad pueden llegar a asentarse en la última porción del estómago (con

menor número y variabilidad), en el intestino delgado y en el colon. Así, entre los beneficios observados relacionados con el consumo de probióticos destaca la modulación positiva de la función inmunológica (atacando directamente a los agentes patógenos externos secretando bacteriocinas y otros metabolitos, además de estimular la propia respuesta del sistema inmune y la activación de mediadores inflamatorios), gastrointestinal e incluso respiratoria<sup>33</sup>.

Igualmente, el resto de las funciones atribuidas a la microbiota intestinal se pueden potenciar al consumir alimentos funcionales que contengan probióticos. Así, son capaces de producir vitaminas y otros productos metabólicos con capacidad antioxidante, ácidos grasos de cadena corta o neutralizar toxinas exógenas<sup>34</sup>, justo al resto de atribuciones comentadas.

Con estas propiedades, el papel de los probióticos en enfermedades de diversa índole está siendo estudiado por numerosos centros de investigación, y las previsiones indican aún más estudios al respecto. De hecho, ya se señalan numerosas enfermedades cuyos síntomas son revertidos mediante el consumo de estos productos:

- **Diarrea aguda:** Se ha demostrado la reducción de los síntomas y tiempo de recuperación en pacientes con un proceso vírico y malestar gastrointestinal con diarrea aguda. Experimentalmente, se ha observado una mejoría sintomatológica notable en pacientes pediátricos, proponiendo la suplementación conjunta de las Soluciones de Rehidratación Oral (SRO) junto a estos productos<sup>35</sup>, en concreto junto al microorganismo *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.
- **Estreñimiento:** Otras investigaciones han denotado la mejora en la sintomatología del estreñimiento crónico al consumir alimentos con probióticos, como es el caso de las leches fermentadas tipo Kefir<sup>36</sup>. Eso sí, los efectos se revierten aún más si acompañamos el consumo de este tipo de productos con fibra, de tipo insoluble<sup>37</sup>.
- **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII):** Esta patología, en la que se distinguen dos principales afecciones, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, cursa con sintomatología de malestar gastrointestinal, meteorismo, frecuencia de defecación alterada o hinchazón abdominal, entre otros síntomas. Se ha observado la mejoría de la sintomatología en esta enfermedad y en la

prevención de la misma, interfiriendo en células específicas que modulan la respuesta inflamatoria (Th17), entre otras intervenciones<sup>38</sup>.

- Síndrome del Intestino Irritable (SII): Al igual que en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, en el Síndrome del Intestino irritable la reversión de la sintomatología asociada normalmente a una excitación del sistema nervioso entérico (aunque no se conoce exactamente su etiología), se ve mejorada al consumir este tipo de productos o mediante suplementación directa<sup>39</sup>.
- Alergias e intolerancias alimentarias: Este punto es el central en nuestra investigación, ya que si se ven remitidos numerosos síntomas asociados a defectos en la función gastrointestinal en ciertas patologías, pensamos que a priori en las alergias e intolerancias alimentarias donde existen alteraciones de esta índole podrían ser remitidos los síntomas igualmente. Para ello pasamos a analizar las alergias e intolerancias alimentarias más frecuentes en nuestra sociedad: intolerancia a la lactosa, malabsorción de la fructosa, celiaquía, alergia a la proteína de la leche de vaca, alergia a proteínas del huevo, alergia a los mariscos y alergia a los frutos secos.

### **Intolerancia a la lactosa y consumo de probióticos**

Se define a la intolerancia a la lactosa como la digestión deficiente y su consecuente malabsorción del disacárido denominado lactosa, el glúcido predominante en la leche. Esta afección es debida principalmente a la deficiencia de la enzima lactasa, presente en la mucosa intestinal y con capacidad para desdoblar el azúcar en sus dos monosacáridos que la componen: glucosa y galactosa<sup>40</sup>. Esta afección puede afectar a un individuo de dos formas principales: a nivel congénito o mediante una adquisición posterior. A nivel congénito, la presencia de un locus alterado en el cromosoma 2, el 2q21, parece estar relacionado con esta patología, cursando con molestas intestinales y distensión abdominal en neonatos al consumir leche materna o formulada<sup>41</sup>. La otra forma de padecer esta afección es a nivel secundario, ya que ciertos daños en la mucosa intestinal pueden motivar la pérdida de la enzima lactasa, sufriendo de ese modo la intolerancia. Esos daños pueden ser la presencia de otras patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal o la presencia de alergias alimentarias que destruyan la mucosa intestinal, entre otras patologías<sup>42</sup>.

Así, la suplementación con la enzima lactasa ha demostrado tener efectos positivos en la remisión sintomatológica de la enfermedad, marcada por el malestar

gastrointestinal (diarrea, dolor e hinchazón abdominal, flatulencias, meteorismo, y llanto y malestar en el neonato, además de heces semilíquidas)<sup>43</sup>. La ingesta de probióticos en esta patología parece ser útil en la remisión de la sintomatología asociada, principalmente al emplear yogur como medio de ingesta de los probióticos. Nos referimos a la intolerancia a la lactosa secundaria a otras patologías, ya que en la intolerancia primaria o congénita el tratamiento de por vida es la ausencia de lactosa en la dieta del paciente. En un estudio experimental realizado por Almeida y colaboradores<sup>44</sup> se proporcionó a 27 pacientes intolerantes un yogur con las especies *Lactobacillus casei Shirota* y *Bifidobacterium breve*, observándose claramente una reducción en los niveles de hidrógeno espirado (marcador de digestión deficiente del glúcido) y los síntomas asociados, tras cuatro semanas de tratamiento. Pero aún más interesante es la nota científica de la agencia europea de seguridad alimentaria, la EFSA, sobre esta temática. Y es que este organismo totalmente competente en materia de alimentación informó que “trece de catorce estudios humanos mostraron una mejor digestión de la lactosa en pacientes intolerantes”, destacando el consumo de yogures que contengan las especies *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*. Se especifica, y es lo importante, que el yogur suministrado debería contener 10<sup>8</sup> Unidades Formadoras de Colonias (UFC), de las especies comentadas<sup>45</sup>.

Si tenemos en cuenta la sintomatología de la enfermedad, vemos cómo el empleo de probióticos en el tratamiento de la intolerancia a la lactosa puede ser beneficioso de cara a la mejora de la digestibilidad, mediante el reforzamiento de la microflora intestinal al ingerir probióticos.

### **Malabsorción de la fructosa y consumo de probióticos**

Al igual que en la intolerancia a la lactosa, es necesario hacer una distinción entre la malabsorción de la fructosa y la intolerancia hereditaria a la fructosa. Y es que en el segundo caso nos referimos a una enfermedad motivada por la ausencia de la enzima *aldolasa B*, con capacidad para metabolizar la fructosa en unidades más pequeñas y facilitar así la absorción. En ese caso el consumo de probióticos a nivel de tratamiento posterior y de prevención de las complicaciones asociadas no tendría sentido, ya que es necesario mantener durante toda la vida una dieta estricta donde no se incluya la fructosa bajo ningún concepto en la dieta<sup>46</sup>. Así, en la malabsorción de la fructosa la causa de la afección es la reducción importante del transportador de la fructosa a nivel intestinal, *GLUT-5*. Es por ello que se van a producir los mismos

síntomas asociados a la intolerancia a la lactosa, en este caso motivados por la incapacidad de digerir la fructosa y provocar con ello cambios a nivel gastrointestinal, como náuseas, distensión abdominal o diarrea, entre otros<sup>47</sup>.

En referencia a la utilidad de la suplementación de probióticos en la malabsorción de fructosa, no hemos encontrado una amplia variedad de artículos científicos sobre estudios al respecto. Sí hemos localizado ciertos estudios donde el consumo de prebióticos (sustancias susceptibles de fermentación por parte de la microbiota) puede ser útil, en bajas dosis, en la remisión sintomatológica de la malabsorción de la fructosa. Y, por ello, la suplementación adicional de probióticos<sup>48</sup> que colonicen la flora intestinal puede ser importante en la remisión de problemas asociados, en el caso de la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal con afectación de la mucosa intestinal y la consecuente alteración del transportador *GLUT-5*.

Como dijimos anteriormente, se conoce el papel de los probióticos en la remisión de la diarrea asociada al daño gastrointestinal, por lo que es bastante probable la utilidad de estos productos en la malabsorción de la fructosa<sup>49</sup>. Pero, como indicamos, hemos apreciado una notable ausencia de investigaciones de la temática, por lo que encontramos aquí una vía importante de estudio a corto plazo.

### **Celiaquía y consumo de probióticos**

La enfermedad celíaca es una enfermedad de tipo autoinmune que cursa con una intolerancia a una fracción soluble en alcohol del gluten (prolaminas), estando presente en gran parte de los cereales: trigo, cebada, centeno, avena y derivados (triticale o espelta, entre otros)<sup>50</sup>. Con ello, el consumo de esta molécula en los pacientes de la afección va a conducir a la incapacidad para digerirla y metabolizarla, siendo absorbida por los enterocitos y estimulando así la respuesta inmune, mediante la liberación de linfocitos y citoquinas pro-inflamatorias, las cuales van a conducir a un daño en la mucosa intestinal y síntomas como distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, náuseas, bajo apetito e incluso ciertos trastornos del sistema nervioso, como la depresión o la ansiedad<sup>51</sup>.

De ese modo, parece ser que el consumo de probióticos podría mejorar la sintomatología de la enfermedad celíaca. Ciertos estudios corroboran el papel de los probióticos en la mejora de los síntomas junto a una dieta libre de gluten, como se

encontró al emplear *Bifidobacterium infantis* y la mejoría en los síntomas de estreñimiento y malestar digestivo, en estudios aleatorios a doble ciego controlados por placebo<sup>52</sup>. Igualmente, en el estudio de Bischoff y colaboradores se habla del papel beneficioso de los probióticos para reforzar la barrera intestinal no solo en la enfermedad celíaca, sino en la enfermedad inflamatoria intestinal, fallo intestinal u otras patologías con daños evidentes en la mucosa intestinal que afecten al proceso digestivo<sup>53</sup>.

De hecho, otras investigaciones apuntan a posibles daños en la microbiota intestinal como un factor relevante en la aparición de la enfermedad celíaca, por lo que el papel de los probióticos como renovadores y reforzadores de la microbiota intestinal se entiende importante de cara a la prevención de la aparición de los síntomas más agresivos<sup>54</sup>. Por todo ello, podemos decir que existen estudios científicos que avalan el empleo de probióticos como agentes preventivos y como tratamiento de la enfermedad celíaca.

### **Alergia a la proteína de la leche de vaca y consumo de probióticos**

Es preciso realizar una distinción clara entre alergias e intolerancias alimentarias. Mientras que en el caso de las intolerancias alimentarias la causa de las mismas se corresponden con cambios en el metabolismo de los nutrientes que pueden desencadenar reacciones adversas en la digestión y absorción de los nutrientes implicados, en el ámbito de las alergias alimentarias se produce una reacción del sistema inmune al contacto con ciertos componentes de un grupo de alimentos o alimento en concreto<sup>55</sup>. Esos componentes se denominan alérgenos, siendo de naturaleza proteica. Estas moléculas, en contacto con el organismo alérgico, van a provocar la respuesta del sistema inmune, estimulando la secreción de inmunoglobulinas e histamina, por lo cual esta liberación podría comprometer la vida del paciente en función de la porción de alimento consumida y la severidad de la reacción inmune<sup>56</sup>.

En el caso de la alergia a la proteína de la leche de vaca, la molécula implicada se denomina **caseína**, por lo que al entrar en contacto esta proteína con las células del sistema inmune se va a producir una liberación de agentes inmunomoduladores, como es el caso de la inmunoglobulina E<sup>57</sup>. Así, el papel de los probióticos en esta patología también merece ser tenido en cuenta, tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad. De hecho, ciertos estudios han demostrado la reducción de las

probabilidades de contraer esta patología en neonatos tras el consumo por parte de las madres gestantes de probióticos específicos, existiendo controversia en los resultados obtenidos en cuanto a la reducción de la presencia de eccemas, un síntoma de la actividad del sistema inmune<sup>58</sup>. En cuanto al tratamiento de la patología, hay controversia en cuanto a los resultados de los estudios en el sector, aunque se coincide en la utilidad del empleo de probióticos en niños con daños a nivel de la mucosa intestinal<sup>58</sup>. También se ha demostrado un aumento de la tolerancia a la caseína mediante el empleo progresivo de hidrolizados de caseína que contenían el probiótico *Lactobacillus Rhamnosus* GG<sup>59</sup>. Otro estudio de intervención quirúrgica del intestino delgado en neonatos y la suplementación de *Bifidobacterium breve* muestra una reducción importante de la incidencia de esta enfermedad en la muestra seleccionada<sup>60</sup>. Por ello, los resultados de los estudios localizados muestran una implicación importante entre el consumo de probióticos y la remisión de síntomas asociados a la alergia a la caseína.

### **Alergia a proteínas del huevo y consumo de probióticos**

La alergia a las proteínas del huevo constituyen la principal causa de alergia alimentaria en la edad infantil, especialmente en los primeros meses de vida, y su reacción se desencadena ante la liberación de anticuerpos (en este caso inmunoglobulina E) al detectar en el organismo ciertos antígenos, que son proteínas propias del huevo<sup>61</sup>. Existen más de 20 proteínas diferentes en el huevo que pueden causar esta reacción alérgica, es decir, actuar como antígenos, como es el caso del ovomucoide o la ovoalbúmina, entre otras<sup>62</sup>.

En referencia a la relación entre la alergia a diferentes proteínas del huevo y el consumo de probióticos, hemos de resaltar la ausencia de un número importante de estudios en la materia, por lo que volvemos a incidir en la necesidad futura de cubrir esta temática. Hemos podido constatar investigaciones relacionadas con ciertos síntomas asociados a esta alergia alimentaria, como es el caso de la dermatitis atópica. Este síntoma se desarrolla a partir de la respuesta inmune, y se encuentra íntimamente relacionado con el estado de la microbiota intestinal. Así, se demostró en un estudio experimental la remisión de este síntoma en determinadas alergias alimentarias (la alergia al huevo fue la mayoritaria, aunque también se observaron casos de alergia a la proteína de la leche de vaca y al cacahuete) en una muestra infantil que consumió simbióticos, es decir, una combinación de probióticos y prebióticos (sustancias que sirven de alimento para los probióticos, como es el caso de

los fructooligosacáridos)<sup>63</sup>. Otro estudio de Grimshaw y colaboradores vuelve a incidir en la toma de probióticos como un factor preventivo en muestras infantiles de cara al descenso de respuestas inmunes mediadas por la inmunoglobulina E en casos de alergias a alimentos. Se destaca especialmente en esa investigación el descenso de este riesgo en lactantes alimentados con una suplementación adicional que incluya probióticos en dicha fórmula<sup>64</sup>. Volviendo a síntomas cutáneos asociados, otra investigación de Allen y colaboradores intentó comparar la administración de probióticos con la reducción de eccemas cutáneos situados en los brazos (mediados igualmente por la respuesta inmune) en alergias alimentarias al huevo y a la proteína de la leche de vaca, tras analizar los síntomas a los seis meses y a los dos años de nacimiento. De este estudio se extrae la incapacidad para prevenir la aparición de eccema en lactantes con alergias alimentarias durante el estudio, pero se deja la puerta abierta a un probable descenso de la respuesta atópica a alérgenos alimentarios comunes (y de la intensidad de la misma)<sup>65</sup>.

### **Alergia a los mariscos y frutos secos y el consumo de probióticos**

Otras de las alergias alimentarias extendidas se corresponden a la alergia a los mariscos (y otros productos del mar) y a los frutos secos. En el primer caso, se trata de una de las alergias alimentarias más extendidas, curiosamente con mayor prevalencia en las poblaciones orientales que en las occidentales, lo que podría relacionarse con el mayor consumo de pescado en estas zonas<sup>66</sup>. Así, se estima que la prevalencia de la alergia a los mariscos en la población mundial podría situarse entre el 0,5 y el 2,5%; y los síntomas asociados a la ingesta de estos alimentos en poblaciones alérgicas incluyen tanto molestias gastrointestinales como reacciones inmunológicas mediadas por la inmunoglobulina E (urticaria o eccema), hasta la presencia de shock anafiláctico como síntoma que puede comprometer enormemente la integridad de los pacientes<sup>67</sup>.

En referencia a la relación entre la remisión de síntomas alérgicos en el consumo de mariscos y la toma de probióticos, en una revisión de Patel y colaboradores se comenta un estudio experimental en ratones realizado a su vez por Karimi y colaboradores, observándose una atenuación de la respuesta asmática de las vías respiratorias al suplementarlos durante nueve días con *Lactobacillus reuteri* ATCC 23272<sup>68</sup>. Y en otra revisión de Drago y colaboradores se vuelve a incidir en la utilidad de los probióticos como agentes preventivos de los síntomas asociados a las alergias

alimentarias, como es el caso de los eccemas<sup>69</sup>. Destacamos la ausencia de estudios específicos que relacionen esta patología con el consumo de probióticos y, con ello, de la dosis de probióticos recomendada para remitir los síntomas y las especies con mayor efectividad de tratamiento.

Por otro lado, en referencia a la relación entre el consumo de probióticos y la disminución de los síntomas asociados a la alergia a los frutos secos, Tang y colaboradores realizaron el primer estudio aleatorio controlado con placebo que mostró una mejor tolerancia al alérgeno tras el consumo de inmunoterapia oral con cacahuetes junto al probiótico *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724. El propósito de la suplementación con inmunoterapia oral tiene como objetivo una sensibilización progresiva al alérgeno con dosis bajas del mismo, previniendo de ese modo reacciones como el shock anafiláctico. Así, durante dos semanas de tratamiento se produjo una reducción de la respuesta sostenida a los alérgenos mostrada en los valores de inmunoglobulinas secretadas y el test de tolerancia cutánea, mejorando con ello la calidad de vida en la muestra seleccionada<sup>70</sup>. Por el contrario, Muraro y colaboradores señalan que el tratamiento con probióticos en las alergias alimentarias en general no está evidenciado de forma suficiente, necesitándose nuevas investigaciones al respecto que esclarezcan esta posible aplicación terapéutica<sup>71</sup>.

## 5. Conclusiones

Tras haber realizado esta revisión bibliográfica, hemos obtenido una serie de conclusiones relativas a la utilidad de los probióticos en las alergias e intolerancias alimentarias, las cuales resumimos en la **figura 2**:

---

**El papel de los probióticos en la remisión de síntomas propios de las alergias e intolerancias alimentarias no ha sido lo suficientemente estudiado, de ahí la poca información científica reciente encontrada sobre la temática.**

**Las alergias e intolerancias alimentarias más estudiadas en su relación con el tratamiento de los probióticos son la celiaquía, la intolerancia a la lactosa y la alergia a la proteína de la leche de vaca. El resto de alergias e intolerancias alimentarias contienen pocos estudios en relación a su tratamiento con probióticos.**

**A priori, parece clara la relación entre el consumo de probióticos y la remisión de síntomas a nivel gastrointestinal, por lo que en las intolerancias alimentarias**

estaríamos considerándolo como un posible tratamiento preventivo y terapéutico.

Genera controversia entre la comunidad científica el papel de los probióticos en el tratamiento de las alergias alimentarias, aunque muchos se sustentan en el fortalecimiento del sistema inmune motivado por el consumo de probióticos. Con ello, numerosos síntomas asociados a la alergia alimentaria podrían remitirse, e incluso prevenir su aparición en edades tempranas. Todas estas hipótesis requerirían un mayor número de estudios al respecto, catalogando así a esta temática como un campo por explorar.

Solo en la intolerancia a la lactosa hemos encontrado información sobre la cantidad de probióticos recomendada para la remisión sintomática. En el resto de patologías del área, la falta de estudios sobre las mismas en su relación con los probióticos ha motivado la propia ausencia de datos al respecto. Es por ello que se trata de otro campo que merecería ser estudiado en sucesivas investigaciones.

Conociendo las últimas investigaciones sobre las funciones de la microbiota intestinal, se antoja una posibilidad de estudio apasionante para conocer más a fondo el verdadero papel de los probióticos en el tratamiento de las alergias e intolerancias alimentarias y su relación con la microbiota intestinal.

Figura 2: Conclusiones de la investigación

## 6. Anexos de figuras

Figura	Título	Página
1	Regulación de la microbiota, el epitelio y el sistema inmune por la interleuquina 22. En: Schreiber F, Arasteh JM, Lawley TD. Pathogen Resistance Mediated by IL-22 Signaling at the Epithelial-Microbiota Interface. J Mol Biol. 2015; 427(23):3676-3682.	9
2	Conclusiones de la investigación	19

## 7. Bibliografía

- 1- Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012; 13: 151–170.
- 2- Conrad R, Vlassov A. The human microbiota: composition, functions, and therapeutic potential. 2015; 2: 92 – 103.
- 3- Zhang N, He QS. Commensal Microbiome Promotes Resistance to Local and Systemic Infections. *Chin Med J (Engl).* 2015; 128 (16): 2250-2255.
- 4- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457 (7228): 480-484.
- 5- Kinross JM, von Roon AC, Holmes E, Darzi A, Nicholson JK. The human gut microbiome: implications for future health care. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008; 10(4): 396-403.
- 6- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(29): 8787-8803.
- 7- Wu H-J, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* 2012; 3(1):4-14.
- 8- Lopez-Legarrea P, Fuller NR, Zulet MA, Martinez JA, Caterson ID. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014; 23(3):360-368.
- 9- Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013; 6(1): 39–51.
- 10- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014; 69(8): 992-1007.
- 11- Scaldaferri F, Gerardi V, Lopetuso LR, Del Zompo F, Mangiola F, Boškoski I et al. Gut Microbial Flora, Prebiotics, and Probiotics in IBD: Their Current Usage and Utility. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:435268.
- 12- Arias A, Mach N. Effects of Probiotics on Human Obesity Control: An Unproven Hypothesis. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2012; 16(3):100-107.
- 13- Hotte NS, Salim SY, Tso RH, Albert EJ, Bach P, Walker J et al. Patients with inflammatory bowel disease exhibit dysregulated responses to microbial DNA. *PLoS One.* 2012; 7(5):e37932.

- 14- Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*. 2012; 3(4):279-288.
- 15- Grzybowski MM, Długońska H. Natural microbiota in viral and helminth infections. Addendum to: Personalized vaccination. II. The role of natural microbiota in a vaccine-induced immunity. *Ann Parasitol*. 2012; 58(3):157-160.
- 16- Kabouridis PS, Pachnis V. Emerging roles of gut microbiota and the immune system in the development of the enteric nervous system. *J Clin Invest*. 2015; 125(3): 956-964.
- 17- Sherman MP, Zaghouani H, Niklas V. Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis. *Pediatr Res*. 2015;77 (1-2):127-135.
- 18- Kim HJ, Li H, Collins JJ, Ingber DE. Contributions of microbiome and mechanical deformation to intestinal bacterial overgrowth and inflammation in a human gut-on-a-chip. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113(1):E7-E15.
- 19- Schreiber F, Arasteh JM, Lawley TD. Pathogen Resistance Mediated by IL-22 Signaling at the Epithelial-Microbiota Interface. *J Mol Biol*. 2015; 427(23):3676-3682.
- 20- Sansonetti PJ. The innate signaling of dangers and the dangers of innate signaling. *Nat Immunol*. 2006; 7 (12):1237-1242.
- 21- McCole DF. IBD candidate genes and intestinal barrier regulation. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20 (10):1829-1849.
- 22- Li LJ, Gong C, Zhao MH, Feng BS. Role of interleukin-22 in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (48):18177-18188.
- 23- Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013; 6(4):295-308.
- 24- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473 (7346): 174-180.
- 25- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488(7410):178-184.
- 26- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011; 334(6052):105-108.
- 27- Papaparaskevas J, Katsandri A, Pantazatou A, Stefanou I, Avlami A, Legakis NJ et al. Epidemiological characteristics of infections caused by *Bacteroides*,

- Prevotella and Fusobacterium species: a prospective observational study. *Anaerobe*. 2011; 17(3):113-117.
- 28- Ferrario C, Taverniti V, Milani C, Fiore W, Laureati M, De Noni I et al. Modulation of fecal Clostridiales bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei* DG varies among healthy adults. *J Nutr*. 2014; 144(11):1787-1796.
- 29- Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol*. 2016; 39(1):1-12.
- 30- Tailford LE, Crost EH, Kavanaugh D, Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. *Front Genet*. 2015; 6:81.
- 31- Caselli M, Cassol F, Calò G, Holton J, Zuliani G, Gasbarrini A. Actual concept of "probiotics": is it more functional to science or business? *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (10):1527-1540.
- 32- Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60 Suppl 2:S108-21.
- 33- Behnsen J, Deriu E, Sassone-Corsi M, Raffatellu M. Probiotics: properties, examples, and specific applications. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3(3):a010074.
- 34- Lin CS, Chang CJ, Lu CC, Martel J, Ojcius DM, Ko YF et al. Impact of the gut microbiota, prebiotics, and probiotics on human health and disease. *Biomed J*. 2014; 37(5):259-268.
- 35- Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, Metin O, Yasa O, Kurugol Z et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 91(4):392-396.
- 36- Turan İ, Dedeli Ö, Bor S, İlter T. Effects of a kefir supplement on symptoms, colonic transit, and bowel satisfaction score in patients with chronic constipation: a pilot study. *Turk J Gastroenterol*. 2014; 25(6): 650-656.
- 37- Bove A, Bellini M, Battaglia E, Bocchini R, Gambaccini D, Bove V et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). *World J Gastroenterol*. 2012; 18(36):4994-5013.
- 38- Owaga E, Hsieh RH, Mugendi B, Masuku S, Shih CK, Chang JS. Th17 Cells as Potential Probiotic Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(9):20841-20858.
- 39- Bennet SM, Ohman L, Simren M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2015; 9(3):318-331.

- 40- Vandenas Y. Lactose intolerance. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015; 24 Suppl 1:S9-13.
- 41- Di Rienzo T, D'Angelo G, D'Aversa F, Campanale MC, Cesario V, Montalto M et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17 Suppl 2:18-25.
- 42- Zheng X, Chu H, Cong Y, Deng Y, Long Y, Zhu Y et al. Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27(8):1138-11346.
- 43- Lukito W, Malik SG, Surono IS, Wahlqvist ML. From 'lactose intolerance' to 'lactose nutrition'. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015; 24 Suppl 1:S1-S8.
- 44- Almeida CC, Lorena SL, Pavan CR, Akasaka HM, Mesquita MA. Beneficial effects of long-term consumption of a probiotic combination of *Lactobacillus casei* Shirota and *Bifidobacterium breve* Yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients. *Nutr Clin Pract.* 2012; 27(2):247-251.
- 45- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2010. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010; 8(10):1763, 18 pp.
- 46- Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014; 16(1):370.
- 47- Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(11):1074-1083.
- 48- Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet.* 2011; 24(5):487-495.
- 49- Sharma A, Srivastava D, Verma A, Misra A, Ghoshal UC. Fructose malabsorption is not uncommon among patients with irritable bowel syndrome in India: a case-control study. *Indian J Gastroenterol.* 2014; 33(5):466-470.
- 50- Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients.* 2013; 5(11):4553-4565.
- 51- El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Hausken T. The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. *Nutr J.* 2015; 14:92.

- 52- Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients*. 2015; 7(8):6900-6923.
- 53- Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M et al. Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014 Nov 18; 14:189.
- 54- Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food*. 2014; 17(12):1261-1272.
- 55- Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, Peters RL, Lowe AJ, Tang ML et al. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants. *Int J Environ Res Public Health*. 2013; 10(11):5364-5377.
- 56- Raithel M, Hagel A, Albrecht H, Zopf Y, Naegel A, Baenkler HW et al. Excretion of urinary histamine and N-tele methylhistamine in patients with gastrointestinal food allergy compared to non-allergic controls during an unrestricted diet and a hypoallergenic diet. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15:41.
- 57- Sommanus S, Kerddonfak S, Kamchaisatian W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Teawsomboonkit W. Cow's milk protein allergy: immunological response in children with cow's milk protein tolerance. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014; 32(2):171-177.
- 58- Canani RB, Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2013; 5(3):651-662.
- 59- Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L. Effect of *Lactobacillus GG* on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(2):580-582.
- 60- Ezaki S, Itoh K, Kunikata T, Suzuki K, Sobajima H, Tamura M. Prophylactic probiotics reduce cow's milk protein intolerance in neonates after small intestine surgery and antibiotic treatment presenting symptoms that mimics postoperative infection. *Allergol Int*. 2012; 61(1):107-113.
- 61- Gamboa PM, Garcia-Lirio E, Gonzalez C, Gonzalez A, Martinez-Aranguren R M, Sanz María L. Is the Quantification of Antigen-Specific Basophil Activation a Useful Tool for Monitoring Oral Tolerance Induction in Children With Egg Allergy? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; 26(1):25-30.
- 62- Tan JW, Campbell DE, Turner PJ, Kakakios A, Wong M, Mehr S et al. Baked egg food challenges - clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43(10):1189-1195.
- 63- Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in children: a randomized-controlled trial. *Iran J Pediatr*. 2011; 21(2):225-230.

- 64- Grimshaw KE, Bryant T, Oliver EM, Martin J, Maskell J, Kemp T et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study. *Clin Transl Allergy*. 2016; 6:1.
- 65- Allen SJ, Jordan S, Storey M, Thornton CA, Gravenor MB, Garaiova I et al. Probiotics in the prevention of eczema: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2014; 99(11):1014-1019.
- 66- Woo CK, Bahna SL. Not all shellfish "allergy" is allergy! *Clin Transl Allergy*. 2011; 1(1):3.
- 67- Múnera M, Gómez L, Puerta L. Shrimp as an allergen source. *Biomedica*. 2013; 33(2): 306-318.
- 68- Patel A, Shah N. Potentials of probiotics in the treatment of food allergy-a review. *Czech J Food Sci*. 2014; 32(3): 205-212.
- 69- Drago L, Toscano M. Probiotics: a new therapeutic approach in the treatment of allergy and eczema. *Int J Probiotics Prebiotics*. 2015; 10(1):11.
- 70- Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(3):737-744.
- 71- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69(8):1008-1025.