

Efecto del *Lactobacillus rhamnosus* GG en la recuperación inmunonutricional de niños desnutridos graves

Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG in immune-nutritional recovery of severely malnourished children

Ricardo Sevilla Paz Soldan^{1,2,a}, Lourdes Zalles Cueto^{3,b}, Carlos Eróstegui Revilla^{2,c}, Ana María Olguín^{1,2,d}, Gerard Sevilla Encinas^{4,e}

Resumen

Objetivos: valorar el efecto del *Lactobacillus rhamnosus* GG en la recuperación inmunitaria a medición celular y nutricional de niños desnutridos graves. **Métodos:** Estudio experimental aleatorio, doble ciego, controlado en niños desnutridos graves internados en el CRIN del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel de Cochabamba, Bolivia. Ingresaron al estudio previo consentimiento de padres, 44 niños con desnutrición grave de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión, (21 niños grupo estudio; 23 niños grupo control). Evaluados por antropometría, desarrollo psicomotor, respuesta inmunitaria con recuento de subpoblaciones linfocitarias CD3, CD1a, CD71, ecografía del timo y monitorización con estrategia CLAPSEN. El grupo de estudio recibió 108/g día de *Lactobacillus rhamnosus* GG durante tres días y dieta estandarizada con micronutrientes. El grupo control recibió la misma dieta y placebo. Se analizó los datos con SPSS 19. **Resultados:** los niños del grupo estudio mejoraron P/T Z = 0,71 ± 0,99 DE (p < 0,001) IC 95% (1,7-045); el grupo control P/T Z = -1,83 ± 1,15 DE, PBZ, T/EZ, PCZ sin diferencia significativa. El desarrollo de área motora fina: 69 ± 15,31 vs grupo control: 60,39 ± 14,5 (p ≤ 0,06) IC 95% (0,46-17,6). Hubo menor incidencia de infecciones, sin diferencia significativa, el tiempo de recuperación se redujo a 24,28 ± 2,1 días (P ≤ 0,001) vs. 33,17 ± 2,80 días del grupo control. Se constató reducción de poblaciones linfocitarias inmaduras con mejor distribución, y mayor superficie del timo 489,61 ± 163,68 vs. 372,85 ± 84,12 del grupo control. **Conclusiones:** los *Lactobacillus rhamnosus* GG mejoran y acortan el tiempo de recuperación nutricional y la respuesta a mediación celular.

Palabras claves: desnutrición; probióticos; recuperación nutricional.

Abstract

Objectives: to assess the effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the recovery of cell mediated immune and nutritional status of severely malnourished children. **Methods:** experimental, randomized, double-blind, controlled in severely malnourished children admitted to the CRIN of the Children's Hospital Manuel Ascencio Villarroel in Cochabamba, Bolivia. Entered the study with the consent of parents, 44 children with severe malnutrition according to inclusion and exclusion criteria, (21 children study group; 23 children control group). Assessed by anthropometry, psychomotor development, immune response, lymphocyte counting subpopulations CD3, CD1a, CD71 and ultrasonography of the thymus and monitoring with CLAPSEN strategy. The study group received *Lactobacillus rhamnosus* GG 108/g day in a range of three days and standardized diet with micronutrients. The control group received the same diet and placebo. Data were analyzed with SPSS 19. **Results:** children in the study group improved P / TZ = 0.71 ± 0.99 SD (p < 0.001) IC:95%(1.7- 045), the control group P / TZ = -1.83 ± 1.15 DE, PBZ, T/ EZ, PCZ with no significant difference. The development of fine motor area: 69.00 ± 15.31 vs. control group: 60.39 ± 14.50 (p ≤ 0.06) IC:95% (0.46- 17.68). There was a lower incidence of infections, no significant difference; the recovery time was reduced to 24.28 ± 2.1 days (P ≤ 0.001) vs. 33.17 ± 2.80 days of the control group. It was verified Reduction of immature lymphocyte populations with better distribution and greater surface area of thymus 489.61 ± 163.68 vs.. 372.85 ± 84.12 in the control group. **Conclusions:** *Lactobacillus rhamnosus* GG, improve and shorten nutritional recovery time and cell-mediate response.

Keywords: malnutrition; probiotics; nutritional recovery.

El rol beneficioso de los probióticos hoy denominados Alimentos funcionales, fue descrito en el siglo pasado^{1,2}. En este sentido la *Food and Agriculture Organization* (FAO) y la OMS³, han precisado una definición puntualizando que los probióticos, son microorganismos vivos que cuando son administrados en determinadas cantidades producen efectos beneficiosos sobre la salud de los humanos. En los últimos años, se han realizado investigaciones que destacan su utilidad clínica en niños en riesgo como son los prematuros, desnutridos, pacientes con cuadros diarreicos y aquellos que reciben antibióticos^{4,5}.

La protección de estos microorganismos se lleva a cabo mediante varios mecanismos, entre estos destaca el antagonismo que impide la multiplicación de patógenos y la inhibición de la producción de toxinas, que intervienen alterando la patogenicidad del agente infeccioso. Este antagonismo está dado, por la competencia de los nutrientes aportados por la dieta con los sitios de adhesión presentes en la mucosa intestinal, lo cual activa a su vez, los mecanismos de defensa mediante una inmunomodulación que origina la protección del huésped frente a las infecciones; con la consiguiente producción de inmunoglobulinas y generación de anticuerpos, aumentando la activación de las células mononucleares que inducen al sistema inmunológico a responder eficazmente al ataque infeccioso.

El tejido linfóide del tracto gastrointestinal representa la mayor masa de éste tejido presente en el organismo humano. Está demostrado que esta primera línea de defensa, previene la mayor parte de las enfermedades infecciosas. El ciclo madurativo de los linfocitos implica el transporte de antígenos a través de las placas de Peyer y la presentación de antígenos

¹Centro de Rehabilitación Integral Nutricional (CRIN), Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel, Cochabamba, Bolivia.

²Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBIMED), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

³Laboratorios de Investigación Médica (LABIMED), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

⁴Facultad de medicina, Universidad Privada del Valle, Cochabamba, Bolivia.

⁵Médico pediatra-nutriólogo; ^bBioquímica; ^cMédico-neurofisiólogo; ^dMédico-foniatra; ^eAuxiliar de investigación

*Correspondencia a: Ricardo Sevilla Paz Soldan.

Correo electrónico: rsevillap55@hotmail.com

Recibido el 26 de septiembre de 2011. Aceptado el 7 de noviembre de 2011

a los linfocitos T, pero no solo timo dependientes sino de las células que se originan localmente llamadas *cryptopatches*⁶.

El *Lactobacillus rhamnosus GG* se ha aislado de una flora intestinal humana sana⁷, se adhieren temporalmente a la membrana mucosa y permanecen en el sitio durante una semana. La colonización no es permanente, porque genera una respuesta inmunitaria en la membrana mucosa que previene la colonización permanente^{8,9}, con el incremento de linfocitos con los cuales interactúan a nivel de los receptores linfocitarios de la inmunidad innata y otras subpoblaciones de linfocitos, que generan la síntesis de citoquinas reguladoras con capacidad de favorecer tolerancia inmunológica e inducir una respuesta inmune frente a patógenos intestinales no comensales de la flora intestinal normal^{10,11}. Su permanencia en el tracto intestinal por más tiempo, facilita la resistencia inespecífica del huésped y la exclusión de patógenos del intestino^{12,13}. A estos mecanismos que contribuyen en la defensa intestinal se denominan efecto de barrera, que modifican la respuesta a los antígenos¹⁴, aumenta la secreción de IgA específica frente a rotavirus, y produce además, enzimas hidrolíticas que disminuyen la inflamación^{15,16}.

Por otra parte, aquellas bacterias capaces de sobrevivir al pH gástrico bajo y que han atravesado el tracto gastrointestinal, intervienen modulando distintas actividades biológicas beneficiosas^{17,18}. También actúan sobre la función de las células dendríticas que tienen la capacidad de promover las células tipo 1 (CD1) que inducen células efectoras TH1, y células dendríticas tolerogénicas, que promueven células efectoras T reguladoras. La mayoría de las cepas específicas de probióticos contribuyen a la producción de células T colaboradoras asociadas con la inducción de tolerancia con la microflora asociada a la producción de interleuquina-10.

Numerosos trabajos con el uso de micronutrientes han sido desarrollados en la última década, y la experiencia del Centro de Rehabilitación Inmuno Nutricional (CRIN) en Cochabamba, destaca con estudios realizados sobre el efecto inmunomodulador de micronutrientes relacionados con la respuesta de linfocitos T de niños desnutridos. Quienes frecuentemente presentan alteraciones anatómicas del sistema gastrointestinal, como el característico acortamiento y a veces el aplanamiento de las vellosidades del borde en cepillo de la mucosa intestinal, que induce a la sobre colonización con diferentes tipos de bacterias y parásitos, con la consiguiente disminución de la función barrera frente a las infecciones. De modo que el tubo digestivo precisa promover una respuesta inmune adecuada para neutralizar posibles efectos nocivos de numerosos antígenos, sin afectar la cantidad de energía y nutrientes de su dieta necesaria para el crecimiento y multiplicación celular de los diferentes tejidos incluido el sistema inmunológico¹⁹⁻²¹.

Uno de los retos durante la rehabilitación del niño desnutrido grave, es posibilitar la mejora y estabilización de la flora intestinal pues la presencia de alteraciones inmunológicas y bacterias patógenas constituyen agentes desencadenantes y perpetuadores de la enfermedad inflamatoria intestinal que prolonga la recuperación del niño, aumentando también el riesgo de complicaciones.

En la última década se han desarrollado numerosos trabajos con el uso de micronutrientes en niños desnutridos, en los que se ha demostrado el efecto inmunomodulador de éstos en relación a la respuesta de linfocitos T, con la consecuente reducción del tiempo de recuperación²²⁻²⁴. Un factor coadyuvante al resultado en la recuperación nutricional que tienen los micronutrientes podría ser el efecto inmunogénico que también tienen los probióticos, por lo que el presente trabajo tiene la finalidad de evaluar el efecto del *Lactobacillus rhamnosus GG* en la recuperación inmuno nutricional integral con micronutrientes en tiempo y calidad en el niño desnutrido grave.

Materiales y métodos

El estudio fue realizado en el CRIN, dependiente del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel y la Facultad de Medicina IIBISMED de la Universidad Mayor de San Simón, a partir de febrero de 2010 a febrero de 2011. Ingresaron al estudio niños desnutridos graves, con previo consentimiento escrito, firmado por los padres y examen clínico detallado. La investigación se realizó a doble ciego, conformando un grupo control que recibió placebo y otro grupo estudio. Los criterios de inclusión, para ambos grupos fueron: niños de ambos sexos, comprendidos entre 6 meses y cinco años de edad, P/T <2 DE y/o edemas, con umbral de hemoglobina de 8 g/dL, sin cuadro infeccioso. Fueron excluidos los niños menores de 6 meses y mayores de 5 años, que presentaron enfermedades invalidantes, complicaciones graves, anemia severa y/o rechazo de ingreso por parte de los padres.

El grupo estudio recibió 10⁸ bacilos UFC vivos por gramo del probiótico *Lactobacillus rhamnosus GG* (250 mg dos sobres/día) y el grupo control, placebo. Ambos grupos recibieron la dieta estandarizada con el añadido de micronutrientes. Se evaluó el desarrollo psicomotor por el test de Denver modificado, se tomaron muestras sanguíneas para determinar hemograma completo, también se realizaron examen coproparásitológico y parcial de orina. Se determinaron subpoblaciones linfocitarias maduras (CD3), e inmaduras (CD1a y CD71) por la técnica de inmunofluorescencia indirecta utilizando anticuerpos monoclonales (FITC *fluorescein isothiocyanate*, Sigma). La superficie y espesor del timo fueron valorados por ecografía con aparato portátil Aloka SSD y sonda longitudinal pediátrica de 5 MHz, parámetros que fueron repetidos cuando el niño/niña presentaba el indicador P/T cercano a la normalidad (entre la cuarta y quinta semana de seguimiento). El esquema de tratamiento nutricional estuvo dividido en fases para ambos grupos. En la primera fase se administró 110 a 150 kcal/kg de peso y 1 a 1,5 gramos de proteína. La segunda fase 180 kcal/kg de peso y 3 a 4 gramos de proteína/kg de peso. La tercera fase 200 kcal/kg de peso y 5 gramos de proteína/kg de peso. Paralelamente se administraron en ambos grupos megadosis de vitamina A 100 000 UI en menores de un año y 200 000 UI en mayores de un año, en tres dosis de tratamiento. Zinc 2 mg/Kg de peso. Selenio 6 µg/Kg de peso. Cobre 20 µg/Kg de peso. Vitaminas liposolubles e hidrosolubles a requerimiento normal y pasada una semana de tratamiento se administró hierro a 5 mg/kg de peso. El seguimiento clínico

Tabla 1. Parámetros clínico-nutricionales de la población de estudio.

Variables de estudio	Grupo estudio con probióticos (n=21)	Grupo control sin probióticos (n=23)
Edad (meses)	17,4±6,4	20,4±13,7
Sexo:		
Femenino	61,9% (13)	56,5%(13)
Masculino	38,09% (8)	43,4%(10)
Diagnostico Nutricional:		
Marasmo	42,80%(9)	60,90%(14)
Kwashiorkor	28,60%(6)	30,43%(7)
Mixta	28,57%(6)	8,7% (2)
Peso (Kg)*	6,97±1,60	7,38±2,90
Talla(cm)*	70,54±6,36	71,87±8,64
Perímetro braquial (cm)*	11,53±1,71	11,60±1,58
Perímetro cefálico (cm)*	43,23±2,59	42,71±2,67
Desarrollo psicomotor:		
Motora fina (%)	50,52±17,60	42,74±15,32
Motora gruesa (%)	50,71±19,58	42,57±13,59
Lenguaje (%)	40,10±15,25	40,91±15,54
Psicosocial (%)	49,95±16,66	40,78±18,63

* Resultados: promedio ±DS

nutricional se efectuó con la estrategia CLAPSEN²⁴ durante al menos 4 semanas. El análisis estadístico se realizó usando el programa IBM SPSS STATISTICS versión 19. Para las variables cualitativas se utilizó el chi cuadrado y la significancia entre medias para variables cuantitativas con la t de student y umbral de $p < 0,05$ e intervalo de confianza de 95% (IC 95%).

Resultados

Los resultados obtenidos corresponden a los niños que permanecieron en salas del CRIN durante 5 semanas como promedio. Al ingreso, el grupo estudio presentó una edad promedio de 17,4±6,4 meses y el grupo placebo control 20,4±13,7 meses, con 13 niñas en ambos grupos y 8 niños en el grupo estudio y 10 en el grupo control. Nueve niños (42,85%) del grupo de estudio fueron diagnosticados con marasmo (emaciado) mientras que 14 (60,86%) en el grupo control. Seis niños tuvieron diagnóstico de Kwashiorkor en el grupo estudio (28,6%), y siete en el grupo placebo (30,43%). Seis niños tuvieron la forma mixta, (28,6%) en el grupo estudio y dos niños (8,69%) en el grupo control (tabla 1).

Los parámetros clínicos al ingreso tanto del grupo de estudio como del grupo control se muestran en la tabla 1.

El desarrollo psicomotor en el área motora fina mostró un 50,52±17,60% en el grupo estudio y 42,74±15,32% en el grupo placebo control. El lenguaje llegaba a 40,10±15,25% en el grupo que recibió probióticos y 40,91±15,54 en el grupo

placebo control. En cuanto al desarrollo personal social se estimó un porcentaje de 49,95±16,66% en el grupo estudio y 40,78±18,63% en el grupo placebo control. En el área motora gruesa 50,71±19,58 en el grupo estudio y 42,57±13,59 en el grupo placebo control.

En cuanto a la respuesta inmunitaria (tabla 2), las sub poblaciones linfocitarias maduras totales CD3 mostraron un porcentaje de 54,16±5,94 % en el grupo estudio y 54,33±6,20% en el grupo placebo control. Las células T inmaduras caracterizadas por las clases de diferenciación CD1a fueron de 21,71±4,96% en el grupo estudio vs 20,46±4,38 % para el grupo control y para células que expresaron el receptor de transferrina CD71, 20,52±4,26% y 20,52±4,26% respectivamente.

El espesor del timo en el grupo estudio fue de 7,95±3,05 mm² y en el grupo control 8,08±2,89 mm². La superficie del timo fue de 221,61±107,08 mm² al ingreso en el grupo estudio vs. 199,41±55,26 mm² en el grupo placebo control (tabla 2).

Luego de tratamiento con probióticos, se valoró la recuperación antropométrica. El grupo estudio mostró mejor recuperación expresada con P/TZ -0,71±0,99DE ($p < 0,001$) (IC 95% 0,45 a 1,77) frente al grupo control P/TZ -1,83±1,15DE. Por el contrario el ZP/E; ZLE, ZPC, ZPB no mostraron diferencias significativas al egreso (tabla 3).

En cuanto al desarrollo psicomotor no hubo diferencias significativas entre grupos, pero se observó tendencia a mejorar en el grupo estudio. El área motora fina mostró mejor evolución, pero no llega a ser significativo estadísticamente (69±15,31% en el grupo estudio vs 60,39±14,50% en el grupo control) ($p = 0,06$).

Los cuadros infecciosos respiratorios agudos, fueron ligeramente menos frecuentes en el grupo estudio, ninguno de los niños de ambos grupos presentó diarrea, sin embargo en el grupo placebo control se detectó la presencia de hongos en heces.

Los niños del grupo estudio de acuerdo al indicador P/T fueron dados de alta a los 24,28±2,1 días y a los 33,17±2,8 días el grupo placebo control ($p < 0,001$) IC 95% (7,36 a 10,40) (tabla 3).

En relación a la respuesta inmunitaria se aprecia una mejor distribución de poblaciones linfocitarias, pero sin significación estadística entre grupos. Sin embargo, la superficie del timo presentó incremento en el grupo estudio 489,61±163,68 mm² vs. 372,85±84,12 mm² en el grupo control ($p = 0,004$) IC 95% (38,59 a 194,91).

Tabla 2. Parámetros inmunológicos de la población de estudio al ingreso.

Variables de estudio	Grupo estudio con probióticos (n=21)	Grupo control sin probióticos (n=23)	Valores Referencia para la edad†
Subpoblaciones linfocitarias*:			
CD3(%) (linfocitos T maduros)	54,16±5,94	54,33±6,20	0,50±5,0
CD1a(%) (linfocitos T inmaduros)	21,71±4,96	21,59±4,75	5,0±5,0
CD71(%) (receptores de transferrina)	20,46±4,38	20,52±4,26	7,5±0,5
Superficie del timo (mm ²)*	221,61±107,08	199,41±55,26	657±89,50
Espesor del timo (mm)*	7,95±3,05	8,08±2,89	21,5±4,60

*Resultados: promedio ±DS
†Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, 1994²²

Tabla 3. Recuperación clínica, crecimiento y desarrollo de la población de estudio.

Variables de estudio	Grupo estudio con probióticos (n=21)	Grupo control sin probióticos (n=23)	Valor p
P/TZ	-0,71±0,99	-1,83±1,15	p<0,001 (IC 95% 0,45 a 1,77)
P/EZ	-4,06±8,4	-3,04±1,2	P=0,56 (IC 95% -4,45 a 2,55)
T/EZ	-3,12±1,65	-2,56±1,30	p<0,22 (IC 95% 0,34 a -1,46)
PCZ	-1,28±1,33	-1,06±1,52	P=0,62 (IC 95% 0,65 a -1,09)
PBZ	-1,37±0,93	-1,46±1,52	P=0,80 (IC 95% 0,87 a -0,68)
Lenguaje (%)	55,33±12,3	51,65±16,01	P=0,40 (IC 95% -5,09 a 12,45)
P. Social (%)	68,67±14,70	62,17±12,89	p=0,12 (IC 95% -1,90 a 14,89)
Motora fina (%)	69,00±15,31	60,39±14,50	p=0,06 (IC 95% 0,46 a 17,68)
Motora gruesa (%)	63,81±22,51	59,35±17,62	p=0,46 (IC 95% -7,78 a 16,70)
Procesos infecciosos	21	23	p=0,76
Días de hospitalización	24,28±2,10	33,17±2,80	p<0,001 (IC 95% -7,36 a -10,40)

*Resultados: promedio ±DS; Diferencia significativa p<0,05, p<0,01, p<0,001 t student-chi cuadrado
IC 95%: intervalo de confianza de 95%

Discusión

La mucosa intestinal constituye la mayor superficie del organismo humano expuesta al exterior, y el tracto gastrointestinal es el órgano más rico en células inmunitarias que debe hacer frente a una infinidad de patógenos que ingresan por vía oral, y desencadenan respuestas inmunitarias cualitativamente diferentes de las provocadas por los antígenos que llegan a él por otras vías.

En la desnutrición, frecuentemente se observa la pérdida del equilibrio entre la proporción de bacterias “beneficiosas” y “nocivas” de la microbiota intestinal, que predisponen al desarrollo de infecciones y/o enfermedades inmuno-inflamatorias. Que pueden ser corregidas mediante intervención farmacológica o nutricional o con el empleo de probióticos que producen beneficios inmunológicos, modulando el perfil de citoquinas e induciendo la disminución de la respuesta a los antígenos de los alimentos de la dieta.

Sin embargo, no todos los microorganismos probióticos inducen el mismo tipo de efectos sobre la respuesta inmune del huésped, la intensidad de esta respuesta depende de la flora comensal que es establecida a partir de los 2 años de vida, variando según diversos factores, como por ejemplo el tipo de lactancia del niño y la capacidad del sistema de defensa del

mismo.

Numerosos trabajos sobre el efecto benéfico de los probióticos se han realizado en niños con diversos grados de desnutrición subclínica, leve o moderada y tratados con antibióticos, observándose disminución significativa de la frecuencia de la diarrea y mejoría de otros signos y síntomas gastrointestinales con un aumento significativo del peso con buena evolución y sin complicaciones^{21,22}. Estos hallazgos son semejantes a los encontrados en nuestro estudio, pero debemos considerar sin embargo, que el grupo control recibió también un buen aporte de micronutrientes, consideración válida, ya que los probióticos solos, no pueden solucionar todas las alteraciones de inmunodepresión y nutricionales producidas por la desnutrición. Al parecer ambos tienen un papel importante en la recuperación.

En efecto, las propiedades inmuno moduladoras de las bacterias ácido lácticas han sido descritas por numeroso autores, siendo el *Lactobacillus rhamnosus* GG el que ha obtenido mejores resultados evaluados al comprobar el incremento de la actividad fagocítica de los leucocitos y de los fagocitos en la sangre de los sujetos estudiados^{19,25}. Esta acción natural del *Lactobacillus Rhamnosus* GG también fue demostrada en pacientes con diarreas, alergias, y otras infecciones y con el presente estudio se confirma su contribución en la modulación de la respuesta inmune del niño desnutrido observada en la disminución de poblaciones linfocitarias inmaduras (CD1a y CD71), con el incremento de la superficie timo, reducción del tiempo de recuperación clínico-nutricional del niño desnutrido y favoreciendo una respuesta inmune celular óptima durante la rehabilitación nutricional.

También destacamos en el presente estudio que el *Lactobacillus rhamnosus* GG, estimula la inmunidad del niño desnutrido tanto a nivel intestinal como a nivel general, lo cual se traduce por una mayor producción de anticuerpos y activación de las células inmunocompetentes que participan en la regulación de las alteraciones del sistema inmune contribuyendo eficazmente en la recuperación armónica del niño desnutrido.

Este trabajo asimismo, abre la posibilidad de utilizar probióticos en niños con desnutrición leve y/o moderada que también presentan alteración en la respuesta inmunitaria a mediación celular²⁶; lo cual permitiría, precozmente, reducir

Tabla 4. Comportamiento de los parámetros inmunológicos al inicio y final del tratamiento.

Variables de estudio	Grupo estudio con probióticos (n=21)	Grupo control sin probióticos (n=23)	Valor P
CD3(%):			
Inicio	54,16±5,94	54,33±6,20	P=0,92
Final	56,73±4,92	57,86±4,59	P=0,43
CD1a(%):			
Inicio	21,71±4,96	21,59±4,75	P=0,93
Final	10,44±3,27	11,84±5,24	P=0,30
CD71(%):			
Inicio	20,46±4,38	20,52±4,26	P=0,96
Final	9,58±3,31	10,43±5,94	P=0,56
Superficie del timo (mm²):			
Inicio	221,61±107,08	199,41±55,26	P=0,38
Final	489,61±163,68	372,85±84,12	p<0,004
Espesor del timo (mm):			
Inicio	7,95±3,05	8,08±2,89	P=0,88
Final	17,42±5,71	19,65±6,18	P=0,22

*Resultados: Promedio ±DS; Diferencia significativa p<0,05, p<0,01, p<0,001 t student test.

el riesgo de infecciones y fortalecer su sistema inmunológico.

Agradecimientos: a todos los padres de familia y a los niños que permitieron lograr estos resultados.

Conflictos de interés: Carlos Eróstegui Revilla, pertenece al comité editorial de la Gaceta Médica Boliviana. Los demás autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Referencias bibliográficas

- Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. Science. 1965; 147: 747-8.
- Fuller R. Probiotics in man and animals J Appl Bacteriol; 66:365-378. Comentario en Am J Clin Nutr 2001 73:430S-436S.
- FAO/WHO. 2001. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Food and Agriculture organization of the United Nations and World Health organization Expert Consultation Report.
- Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium infantis to neonates in an intensive care unit. Int J Infect Dis. 1999; 3(4): 197-202.
- Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkanen H, Vesikari T. Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997; 24(4): 399-404.
- Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. Am J Clin Nutr. 2001; 73(2 Suppl): 444S-50S.
- Schrezenmeier J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition. Am J Clin Nutr. 2001; 73(2 Suppl): 361S-4S.
- Marini A, Clerici-Bagozzi D, Maglia T, Casetta P, Negretti F. Microbiological and immunological observations in the stools of preterm neonates orally treated with probiotic products. Note III: treatment with Lactobacillus GG. Dev Physiol Clin 1997;7:87-94.
- Negretti F, Casetta P, Clerici-Bagozzi D, Marini A. Researches on the intestinal and systemic immunoresponses after oral treatment with Lactobacillus GG in the rabbit. Dev Physiol Clin 1997;7:15-21)
- Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, Chandra PK. Effect of Lactobacillus rhamnosus GG in persistent diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. J Clin Gastroenterol 2007; 41(8): 756-60.
- Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis 2006; 6(6): 374-82.
- Oksaharju A, Kankainen M, Kekkonen RA, Lindstedt KA, Kovanen PT, Korpela R, et al. Probiotic Lactobacillus rhamnosus downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cells. World J Gastroenterol 2011; 17(6): 750-9.
- Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S, von Ossowski I, Reunanen J, Partanen P, et al. Comparative genomic analysis of Lactobacillus rhamnosus GG reveals pili containing a human-mucus binding protein. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106(40): 17193-8.
- Nova E, Warnberg J, Gomez-Martinez S, Diaz LE, Romeo J, Marcos A. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. Br J Nutr 2007; 98 Suppl 1: S90-5.
- Guerin-Danan C, Chabanet C, Pedone C, Popt F, Vaissade P, Bouley C, et al. Milk fermented with yogurt cultures and Lactobacillus casei compared with yogurt and gelled milk: influence on intestinal microflora in healthy infants. Am J Clin Nutr 1998; 67(1): 111-7.
- Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health. Am J Gastroenterol 2000; 95(1 Suppl): S2-4.
- Sanders ME. Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. J Nutr 2000; 130(2S Suppl): 384S-90S.
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 33 Suppl 2: S17-25.
- Kerac M, Bunn J, Seal A, Thindwa M, Tomkins A, Sadler K, et al. Probiotics and prebiotics for severe acute malnutrition (PRONUT study): a double-blind efficacy randomised controlled trial in Malawi. Lancet. 2009; 374(9684): 136-44.
- Moreno Villares JM. Prebióticos en las fórmulas para lactantes. ¿Podemos modificar la respuesta inmune? An. Pediatr (Barc) 2008 68:286-94.
- Tsuda M, Hosono A, Yanagibashi T, Kihara-Fujioka M, Hachimura S, Itoh K, et al. Intestinal commensal bacteria promote T cell hyporesponsiveness and down-regulate the serum antibody responses induced by dietary antigen. Immunol Lett 2010; 132(1-2): 45-52.
- Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G. Effect of zinc supplementation on nutritional immune deficiency. Nutr Res 1996;16:369-79.
- Sevilla R, Zalles L, Belmonte G, Jambon B, Chevalier P, Parent G, et al. Inmunosupresión e inmuno estaruación en niños con desnutrición proteico energética grave. Gac Med Bol 2009; 32(1):3-12
- Sevilla R, Sejas E, Zalles L, Belmonte G, Chevalier P, Parent G, et al. Le "CLAPSEN", une démarche globale pour la réhabilitation nutritionnelle de l'enfant gravement mal nourri en Bolivie. Sante. 2000; 10(2): 97-102.
- Fanaro S, Boehm G, Garssen J, Knol J, Mosca F, Stahl B, et al. Galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas: a review. Acta Paediatr Suppl. 2005; 94(449): 22-6.
- Sevilla R, Zalles L, Arze M, Rojas O. Recuperación inmunitaria ambulatoria de niños de seis meses a cinco años de edad con desnutrición leve y/o moderada aguda. Revista Cochabambina de Pediatría 2010; 18: 2-7.