

# Recomendaciones y evidencias sobre el uso racional de probióticos en Pediatría



**B. Espín Jaime**

*Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. España.*

### PUNTOS CLAVE

- El empleo de probióticos en niños se considera seguro, incluso utilizando dosis elevadas. Se deben extremar las precauciones en grupos de riesgo: prematuros, inmunodeprimidos, pacientes críticos, portadores de vías centrales, cardiopatas y niños con síndrome de intestino corto.
- Existen efectos beneficiosos comunes al empleo de todos los probióticos, pero cuanto más definido y específico sea el efecto clínico que queramos obtener, más limitado será el número de cepas concretas que sean capaces de conseguirlo.
- El uso de los probióticos en la práctica clínica debe ser racional, en base a la evidencia disponible sobre la eficacia de cepas específicas en patologías concretas.
- Existen recomendaciones de sociedades científicas sobre el uso de cepas específicas, dosis y duración de su administración en el tratamiento de la diarrea aguda viral, la prevención de la diarrea asociada a antibióticos, la prevención de la diarrea nosocomial, el tratamiento de la colitis ulcerosa y la prevención de la reservoritis en la enfermedad inflamatoria intestinal.

### RESUMEN

El empleo de probióticos en la práctica clínica es una realidad, aunque los estudios publicados hasta la fecha sobre su

eficacia en diferentes patologías no siempre muestran resultados concluyentes que posibiliten un uso racional de los mismos. El presente artículo trata de revisar la evidencia existente y las recomendaciones que las sociedades científicas realizan en la actualidad sobre el uso de probióticos en el niño.

### INTRODUCCIÓN

Los probióticos son microorganismos vivos que, ingeridos en cantidad adecuada, tienen un efecto beneficioso sobre la salud del individuo.

**Aspectos generales que deben tenerse en cuenta:**

**Los efectos clínicos son cepa-específicos y dosis-dependientes.** Actualmente se considera que existen beneficios generales ligados a mecanismos de acción que prácticamente todos los probióticos estudiados son capaces de llevar a cabo. Sin embargo, cuanto más definido y específico sea el efecto clínico que queramos obtener, más limitado será el número de cepas concretas que sean capaces de conseguirlo.

Los estudios sobre la relación dosis-efecto son todavía escasos y las dosis utilizadas, tanto terapéuticas como preventivas, son, en general, muy variables. Además, debemos tener en cuenta factores que pueden afectar la dosis final efectiva, entre los que destacan:

- El empleo concomitante de antibióticos. En aquellas situaciones en las que se indiquen probióticos con bacterias sensibles a los antibióticos que toma el paciente, se

**Cómo citar este artículo:** Espín Jaime B. Recomendaciones y evidencias sobre el uso racional de probióticos en Pediatría. Rev Pediatr Aten Primaria. 2019;12(4):213-7.

recomienda separar la ingesta de uno y otro por lo menos dos horas. De forma similar, en los casos en los que se emplee *Saccharomyces boulardii* y el paciente esté tomando antifúngicos deberán separarse las ingestas para minimizar el efecto que pueda tener en la reducción de microorganismos viables.

- La viabilidad de las bacterias puede verse afectada cuando se someten a temperaturas elevadas, por lo que, de forma general no deben mezclarse con bebidas calientes y esperar a que el agua esté a temperatura ambiente cuando se reconstituya una fórmula láctea suplementada con probióticos para prevenir la inactivación de la cepa.
- El uso de antiseptores o la administración del probiótico directamente más allá del estómago (yeyunostomía, sondas transpilóricas) resultan en un incremento en el número de organismos viables que llega al intestino delgado.

**El empleo de probióticos en niños se considera seguro, incluso utilizando dosis elevadas.** Los efectos adversos más comúnmente descritos son el meteorismo y la flatulencia asociados a su ingesta oral que, por lo general, son leves y transitorios. Otras complicaciones son mucho más infrecuentes e incluyen el desarrollo de infecciones sistémicas, la transferencia de plásmidos que codifican resistencias a antibióticos, efectos metabólicos indeseables (producción de D-lactato, deconjugación de sales biliares) y efectos inmunológicos no beneficiosos en situaciones especiales. Se deben extremar las precauciones antes de decidir su utilización en prematuros, inmunodeprimidos, pacientes críticos, portadores de vías centrales, cardiopatas y niños con síndrome de intestino corto en los que existen factores que pueden favorecer la aparición de dichas complicaciones<sup>1</sup>.

**Se deben emplear solo productos comercializados sometidos a control de calidad y seguridad.** En la actualidad existen numerosos productos comercializados con probióticos que varían enormemente en su composición y comercialización. Es importante que en el etiquetado consten datos tales como: las cepas que contienen, la fecha de caducidad que nos asegura el número de microorganismos en condiciones de viabilidad correctas (expresado en unidades formadoras de colonias o ufc) y los excipientes o componentes empleados como matriz de encapsulación entre los que pueden existir alérgenos (circunstancia a tener en cuenta especialmente cuando se plantea su uso en niños con alergia alimentaria).

## EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE PROBIÓTICOS EN PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

El empleo de los probióticos debe llevarse a cabo de forma racional, teniendo en cuenta qué cepas son las más adecuadas para cada patología y cuáles son los efectos clínicos beneficiosos demostrados hasta la fecha (Tabla 1).

### Diarrea aguda viral

Varias revisiones analizan la utilidad de los probióticos en conjunto y 3 metaanálisis específicos de cepa demuestran que cuando se inician en las primeras 24 horas del proceso y a dosis apropiadas, son capaces de acortar la duración de la diarrea en aproximadamente un día, disminuir de forma significativa el número de deposiciones en el segundo día de tratamiento y reducir el riesgo de que la diarrea se prolongue más de 4 días. En el último año se han publicado dos amplios estudios norteamericanos que, sin embargo, no obtienen diferencias en la evolución de niños con gastroenteritis aguda tratados con probióticos frente a los que reciben un placebo. De numerosos factores que pueden haber influido en este resultado, destaca la tardanza en el inicio del tratamiento, que no se efectuó en las primeras 24 horas en la gran mayoría de los casos<sup>2,3</sup>.

Actualmente, la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) y la European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID) recomiendan el empleo precoz de probióticos de forma adyuvante a la sueroterapia en el tratamiento de la diarrea aguda viral y especialmente aquellos sobre los que hay mayor evidencia en relación a dosis y eficacia en los metaanálisis específicos: *S. boulardii*, *Lactobacillus GG* y *Lactobacillus reuteri DSM17938*<sup>4</sup>.

### Diarrea asociada a antibióticos (DAA)

La última revisión Cochrane, publicada en 2019, muestra una reducción en la incidencia de DAA del 19 al 8% en el grupo tratado con probióticos frente al no tratado o con la toma de placebo, siendo necesario tratar 6 para prevenir un caso de diarrea. La evidencia además sugiere que podrían reducir la duración de la diarrea, cuando esta aparece, en casi un día<sup>5</sup>. La revisión por parte de la ESPGHAN de estudios pediátricos incluye 5 empleando *Lactobacillus GG* y 6 *S. boulardii*, con resultados similares. En base a ella recomienda valorar según las características del paciente y el tipo de antibiótico la decisión de indicar el probiótico. En caso de emplearlo, se primarán aquellos en los que hay evidencia clara (*Lactobacillus GG*, *S. boulardii*) y su administración deberá realizarse siempre al principio del tratamiento y hasta su finalización<sup>6</sup>.

Tabla 1. Recomendaciones basadas en las evidencias disponibles sobre el empleo de probióticos (cepas y dosis) para el tratamiento/prevenición de patologías específicas.

Entidad clínica	Recomendación. Cepas y dosis
Diarrea aguda viral	ESPGHAN, ESPID (2014): tratamiento adyuvante a las soluciones de rehidratación, con inicio en las primeras 24 h. Empleo preferente de cepas con efecto demostrado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Saccharomyces boulardii</i> 250-750 mg/d (5-7 días)</li> <li>• <i>Lactobacillus GG</i> <math>\geq 10^{10}</math> ufc (5-7 días)</li> <li>• <i>Lactobacillus reuteri</i> <math>10^8</math>-<math>4 \times 10^8</math> ufc/d (5-7 días)</li> </ul> No hay recomendaciones en relación con otras cepas
Diarrea asociada a antibióticos	ESPGHAN (2016): prevención. Empleo preferente de cepas con efecto demostrado, durante toda la antibioterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Saccharomyces boulardii</i> 250-500 mg/día</li> <li>• <i>Lactobacillus GG</i> <math>1</math>-<math>2 \times 10^{10}</math> ufc/día</li> </ul>
Cólico del lactante	Consenso de grupo de expertos latinoamericanos (2015): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento: <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938: <math>10^8</math> ufc/día (21 días)</li> <li>• Prevención: <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938: <math>10^8</math> ufc/día (3 meses)</li> </ul>
Infecciones nosocomiales	ESPGHAN (2018): para prevenir la diarrea nosocomial, se recomienda el empleo durante la estancia hospitalaria de <i>Lactobacillus GG</i> $10^9$ - $2 \times 10^{10}$ ufc/día No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de probióticos en la prevención de infecciones respiratorias nosocomiales
Enfermedad inflamatoria intestinal	ECCO/ESPGHAN (2012): puede emplearse en casos de brote leve de colitis ulcerosa con intolerancia a salicilatos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• VSL#3 <math>4</math>-<math>9 \times 10^{11}</math> ufc, 2 veces/día</li> </ul> Puede valorarse su empleo en la prevención de la reservoritis aguda y en el tratamiento de mantenimiento de la reservoritis crónica: <ul style="list-style-type: none"> <li>• VSL#3 <math>4</math>-<math>9 \times 10^{11}</math> ufc, 2 veces/día</li> </ul>
Enterocolitis necrotizante	Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología (2014): considerar el uso de probióticos para la prevención de ECN en situaciones de alto riesgo (prematureo $\leq 32$ semanas de gestación o $< 1500$ g). Empleo preferente de una combinación de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> , iniciando el tratamiento precozmente, y manteniéndolo hasta alcanzar una edad gestacional corregida de 36-37 semanas o hasta el alta <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> (Infloran®): <math>10^8</math> ufc cada cepa, 2 veces/día</li> <li>• <i>Bifidobacterium infantis</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>: <math>10^9</math> ufc cada cepa, 1 vez/día</li> <li>• <i>Bifidobacterium bifidum</i> NCDO 1453 + <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCDO 1748 <math>10^9</math> ufc cada cepa, 2 veces/día</li> </ul>

### Prevención de infecciones comunes en niños que asisten a guarderías

La mayoría de los estudios y revisiones publicadas muestran que la administración a largo plazo de los probióticos puede otorgar un efecto preventivo sobre las infecciones respiratorias, especialmente de vías altas, si bien es un beneficio discreto. No obstante, persisten cuestiones sin resolver sobre qué cepas usar y cuando recomendarlas, ya que solo dos han sido examinadas en al menos 2 estudios bien diseñados (*Lactobacillus GG* y *Bifidobacterium lactis* BB-12). Mientras el primero sí parece ofrecer resultados positivos sobre infecciones respiratorias, el segundo no, y con ninguno de ellos se consigue prevenir infecciones gastrointestinales, si bien el efecto se ha estudiado solo en meses de invierno en los que la incidencia de estas es menor<sup>1</sup>.

Todas las sociedades consideran que no hay evidencias suficientes en la actualidad sobre las que hacer una recomendación en este apartado.

### Prevención de infecciones nosocomiales

La última revisión de datos sobre la eficacia de los probióticos en la diarrea nosocomial son los publicados por el grupo de

trabajo en prebióticos y probióticos de la ESPGHAN, que incluye 8 estudios aleatorizados, de los que 3 comparan la administración de *Lactobacillus GG* frente a placebo. El análisis de estos muestra una reducción en el riesgo de diarrea nosocomial del 13,8 al 5,2% a favor de los que reciben tratamiento con *Lactobacillus GG* durante su estancia hospitalaria. No se aprecian sin embargo diferencias en el tiempo de hospitalización, la duración de la diarrea y la tasa de infecciones por rotavirus asintomáticas. Con todo ello, la ESPGHAN recomienda que, en caso de considerar el empleo de probióticos para prevenir diarreas nosocomiales, debería utilizarse el *Lactobacillus GG*<sup>7</sup>.

Existen pocas evidencias sobre un efecto protector sobre infecciones nosocomiales respiratorias, no estando recomendado el uso de probióticos para prevenirlas.

### Prevención y tratamiento del cólico del lactante

Disponemos de pocos datos sobre la eficacia del *L. reuteri* DSM 17938 en la prevención del cólico del lactante, procedentes fundamentalmente de un único estudio en el que su administración durante 90 días consigue respecto al grupo placebo, una disminución de 38 a 71 minutos de llanto/día, una reducción en el número de regurgitaciones/día (de 4,6 a 2,9) y un

aumento en el número de deposiciones/día (de 3,6 a 4,2). La evidencia es mayor sobre su papel como tratamiento, ya que varios metaanálisis y una revisión Cochrane de 2019 coinciden en concluir que existe un efecto beneficioso en lactantes que reciben *L. reuteri DSM 17938* respecto a los que reciben placebo, aunque este beneficio parece leve (reducción del tiempo de llanto a las 3 semanas de vida en aproximadamente 40 minutos/día) y principalmente se obtiene en aquellos niños alimentados con lactancia materna exclusiva<sup>8</sup>.

Ninguna otra cepa estudiada ni mezclas de probióticos han mostrado eficacia y no existen recomendaciones por parte de las sociedades científicas sobre el empleo de *L. reuteri DSM 17938* en lactantes con cólico, más allá de las efectuadas por grupos de expertos<sup>9</sup>.

### Trastornos funcionales gastrointestinales (TFG) ligados al dolor abdominal

En 2017, una revisión Cochrane sobre la eficacia de intervenciones dietéticas en niños con TFG ligado al dolor abdominal incluye 13 estudios con probióticos comparados con placebo. El análisis de los datos globales refleja una mejoría en la intensidad del dolor a los 3 meses, siendo necesario tratar 8 para obtener beneficio en 1<sup>10</sup>. Desafortunadamente, las cepas y dosis empleadas son muy heterogéneas y solo se ha publicado hasta la fecha un metaanálisis cepa-específico en 2011 que evalúa el papel del *Lactobacillus GG* a dosis de  $10^{10}$ - $10^{11}$  ufc, 2 veces al día. Incluye 3 estudios en los que se obtienen mayores tasas de respondedores respecto al placebo en forma de disminución en la intensidad del dolor, aunque no en la frecuencia de este. Cuando el análisis se centra en las entidades clínicas, solo se aprecia una mejoría significativa en pacientes con síndrome de intestino irritable, sin encontrar efecto beneficioso en relación con las características o la frecuencia de las deposiciones ni en otras entidades clínicas como la dispepsia funcional. En los últimos años se han publicado hasta 5 estudios que emplean *L. reuteri DSM 17938* a dosis de  $10^8$  ufc/d durante 4 semanas, encontrando en 3 de ellos una reducción en la intensidad del dolor de forma significativa respecto a placebo<sup>1</sup>.

Aunque todos estos datos son alentadores, es necesario obtener más evidencia para recomendar el uso de probióticos en niños con TFG ligados al dolor abdominal.

### Prevención de enfermedades atópicas

Los metaanálisis y revisiones coinciden en el nulo efecto preventivo que tienen en el asma, la rinoconjuntivitis alérgica y la alergia alimentaria y solo aprecian una reducción en el riesgo de desarrollar dermatitis atópica (DA) si se emplean mezclas de

probióticos en vez de una única cepa. Un único metaanálisis analiza la importancia del momento de la suplementación, concluyendo que el mayor beneficio se obtendría si se combina la administración de los probióticos durante el periodo prenatal y posnatal<sup>1</sup>.

Actualmente solo la World Allergy Organization recomienda de forma genérica el uso de probióticos, tanto en el periodo prenatal como posnatal, para prevenir la DA en niños con alto riesgo, sin especificar cepas, dosis ni duración de la suplementación<sup>11</sup>.

### Tratamiento de enfermedades atópicas

La indicación de los probióticos en la DA ha sido sujeto de amplia controversia, en gran medida debido a la gran heterogeneidad en cepas, dosis, combinación con prebióticos y duración de los tratamientos en los diferentes estudios. Aunque los datos sugieren que en niños mayores de 2 años se consigue un leve descenso en el puntaje de SCORAD, la posible relevancia clínica es incierta por lo que no hay recomendaciones sobre el papel de los probióticos en el arsenal terapéutico de la DA<sup>12</sup>.

En cuanto a la alergia alimentaria, una reciente revisión de 4 estudios en los que se valora fundamentalmente el papel del *Lactobacillus GG* en el tratamiento de niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca muestra que el porcentaje que alcanza la tolerancia oral a los 3 años es significativamente mayor en los que reciben el probiótico frente a los que no<sup>13</sup>.

### Enterocolitis necrotizante (ECN)

Los metaanálisis publicados hasta la fecha muestran que el empleo de probióticos en prematuros menores de 34 semanas y 1500 gramos disminuye la mortalidad y la incidencia de ECN, aunque aún no hay suficientes datos que nos indiquen con qué cepas y a qué dosis se obtiene la mayor eficacia<sup>14</sup>. El Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología en 2014 considera que el uso de probióticos puede ser recomendado en situaciones de alto riesgo de ECN y debería tenerse en cuenta en el prematuro  $\leq 32$  semanas de gestación o  $< 1500$  g, si bien su uso, en especial en los recién nacidos con menos de 1000 g, debe someterse a una estrecha monitorización. Debería emplearse preferentemente una combinación de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, indicarse precozmente, en cuando el neonato inicia la nutrición enteral y mantenerse hasta alcanzar una edad gestacional corregida de 36-37 semanas o hasta el alta a domicilio<sup>15</sup>.

### Enfermedad inflamatoria intestinal

No están indicados los probióticos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y hay escasas evidencias sobre las que

recomendar su uso en la colitis ulcerosa en la edad pediátrica. Un único estudio con 29 niños muestra que el empleo de la mezcla VSL#3 junto al tratamiento con salicilatos obtiene en casos de actividad inflamatoria leve mejores tasas de inducción de remisión y mantenimiento al año de seguimiento frente a placebo. Más evidencias existen en pacientes adultos y actualmente se contempla la posibilidad del tratamiento con probióticos en aquellos casos de colitis ulcerosa leve que muestran intolerancia a los salicilatos. Junto a ello, la reservoritis (una complicación que puede aparecer con el tiempo en pacientes colectomizados) puede beneficiarse del empleo de probióticos. Concretamente la mezcla VSL#3 puede ayudar a prevenir su aparición o la de recaídas tras un primer episodio de reservoritis<sup>16</sup>.

Otras patologías se postulan como beneficiarias del tratamiento con probióticos, pero la evidencia disponible en la actualidad es escasa. Entre ellas destacan la fibrosis quística, la esteatohepatitis, la mastitis crónica y la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Çokuğraş FC, *et al*. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr*. 2018;107:927-37.
2. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Kin BS, Farion KJ, Gouin S, Willan AR, *et al*. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2018;379:2015-26.
3. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean MD, O'Connell KJ, *et al*. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med*. 2018;379:2002-14.
4. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, *et al*. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:531-9.
5. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD004827.
6. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, *et al*. Probiotics for the Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:495-506.
7. Hojsak I, Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Indrio F, Kolacek S, *et al*. Probiotics for the prevention of nosocomial diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66:3-9.
8. Ong TG, Gordon M, Banks SS, Thomas MR, Akobeng AK. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD012473.
9. Cruchet S, Furnes R, Maruy A. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatr Drugs*. 2015;17:199-216.
10. Newlove-Delgado TV, Martín AE, Abbott RA, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, *et al*. Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD010972.
11. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, *et al*. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.
12. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang MLK, Roberts A, *et al*. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD006135.
13. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019;178:1139-49.
14. Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, *et al*. Probiotics for preterm infants: a strain-specific systematic review and network meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67:103-122.
15. Narbona López E, Uberos Fernández J, Armada Maresca MI, Couce Pico ML, Rodríguez Martínez G, Sáenz de Pipaón, *et al*. Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal, Sociedad Española de Neonatología: recomendaciones y evidencias para la suplementación dietética con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:397.e1-397.e8.
16. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, *et al*. Management of Pediatric ulcerative colitis: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:340-61.